



LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**AKSILĀRĀ
SARGĀTĀJLIMFMEZGLA BIOPSIJAS NOZĪME AGRĪNĀS
STADIJAS KRŪTS VĒŽA
ORGĀNSAUDZĒJOŠĀ OPERĀCIJĀ**

Promocijas darbs medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai
ķirurģijas un onkoloģijas specialitātē

Sergejs Januškevičs

Rīga, 2010. gads



Promocijas darbs izstrādāts

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē

Valsts SIA Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas

Latvijas Onkoloģijas centra

4.ķirurģiskajā nodaļā

Radionuklīdās diagnostikas nodaļā

Valsts Patoloģijas centrā

Darbs tapis ar **Eiropas Sociālā Fonda** atbalstu

Promocijas darba vadītājs: profesors *Dr. habil. med.* **Uldis Vikmanis**

Promocijas padomes priekšsēdētāja: profesore *Dr. habil. med.* **Aija Žileviča**

Oficiālie recenzenti: profesors *Dr. habil. med.* **Māris Mihelsons**
 profesors *Dr. med.* **Andrejs Pavars**

Aizstāvēšana notiks 2010. gada ... mēnesī pulksten
Latvijas medicīnas, bioloģijas nozaru promocijas padomes sēdē
Rīgā, Raiņa bulvārī 19, LU Mazajā aulā

SATURS

IEVADS.....	1
Tēmas aktualitāte.....	1
Literatūras apskats.....	4
Aizstāvēšanai izvirzītā hipotēze.....	17
Darba mērķis.....	17
Darba uzdevumi.....	18
MATERIĀLS UN METODES.....	19
Pētījuma ētiskie aspekti.....	19
Klīniskā materiāla raksturojums.....	21
Pētījuma un izmeklēšanas metodes.....	27
Daži slimnieču klīniskās izmeklēšanas aspekti.....	27
Sargātājlīmmezgla izmeklēšanas metode.....	28
Izdarīto orgānsaudzējošo operāciju metodes.....	34
Krūts vēža slimnieču adjuvantā ārstēšana un novērošana.....	37
Datu statistiskā apstrāde.....	39
REZULTĀTI.....	40
Aprakstošā statistika.....	40
Pētāmās grupas slimnieču analīze.....	47
Kontrolgrupas slimnieču analīze.....	59
Pēcoperācijas komplikāciju analīze.....	62
Recidīvu un metastāžu rašanās biežums.....	64
DISKUSIJA.....	72
Rezultātu apspriešana.....	72
NOBEIGUMS.....	83
SECINĀJUMI.....	87
DARBA NOVITĀTE.....	89
Praktiskas rekomendācijas.....	90
PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪTO TĒMU.....	91
VĒRES.....	94

IEVADS

Tēmas aktualitāte

Pēdējās desmitgades statistiskie dati liecina par pieaugošu saslimstību un letalitāti ar krūts vēzi (KV) [1]. Daudzās valstīs šī slimība ir stabili pirmajā vietā sieviešu ļaundabīgo slimību vidū. Līdzīga situācija ir arī Latvijā, kur pēc Vēža reģistra datiem saslimstība ar KV desmit gadu laikā no 1995. līdz 2005. gadam pieaugusi no 46,5 līdz 79,9 gadījumiem uz 100000 iedzīvotāju, turklāt tā turpina pieaugt [2]. Īpaši augsts saslimstības līmenis un pieauguma temps 2005. gadā bija vērojams šādās vecuma grupās: 50–59 gadu vecām sievietēm tas bija 145,5, 60–69g. vecumā – 170,4 un 70–79g. vecumā – 162,3 slimības gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (RAKUS Vēža reģistra dati). Slimības ārstēšanas problēmu vēl aktuālāku padara saslimšanas pieaugums sievietēm, kas vecākas par 60 gadiem.

Šajā laikposmā pieauga arī sieviešu mirstības rādītāji ar KV: no 25,1 līdz 34,9 uz 100000 iedzīvotāju. 2005. gadā KV I stadijā diagnosticēti 21,3%, II stadijā – 41,1%, III stadijā – 18%, IV stadijā – 12,2% un bez stadijas norādīšanas 7,4% pacienšu. Vidējas piecu gadu dzīvildzes rādītājs 2005.gadā bija 69,6% (RAKUS Vēža reģistra dati).

Augstais saslimstības biežuma rādītājs un neapmierinātība ar ārstēšanas rezultātiem izvirzīja klīnicistiem uzdevumu meklēt pilnvērtīgākus ceļus un jaunas metodes šās lokalizācijas vēža diagnostikai un terapijai.

KV slimniecēm ir laba prognoze, ja vēzis diagnosticēts un ārstēts agrīnās (I un II) stadijās.

Vispārzināms, ka ķirurģiskai metodei kompleksajā KV ārstēšanā joprojām ir galvenā nozīme. Tomēr tagad, ņemot vērā ļaundabīgā procesa bioloģiskās īpatnības [3], indikācijas ķirurģiskās ārstēšanas metodes izmantotošanai ir krasi mainījušās [4]. Vērojama tendence samazināt izņemamo audu apjomu līdz pat orgānsaudzējošām operācijām, palielināt primāro un atlikto plastisko operāciju skaitu. Operācijas apjoma samazināšana kompleksā ar staru, ķīmijas un hormonu terapiju ir pamatota lokalizētu KV formu gadījumā, kā arī slimniecēm agrīnās slimības stadijās [5-20]. Ir arī pētījumi [21-31], kas norāda uz saudzējošas operācijas

iespēju pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas pacientēm primāri izplatītu (T₂ un T₃) KV formu gadījumā.

Tendence samazināt KV operācijās rezecējamo audu apjomu ir ietekmējusi arī limfmezglu disekciju izmantošanu, arī galvenajā aksilārajā, infraklavikulārajā un subskapulārajā kolektorā. KV gadījumā pēc audu un limfmezglu izoperēšanas samērā bieži novērotas pēcoperācijas komplikācijas un pagarināts rehabilitācijas periods, kas nereti izraisa pacientes invaliditāti [32-40]. Tajā pašā laikā, rūpīgi morfoloģiski izmeklējot limfmezglu disekcijā izņemtos audus, tikai 25-30% radikāli operēto slimnieču (agrīnas KV stadijās šis procents ir vēl zemāks), atrod metastātiskus limfmezglu bojājumus [12, 17, 39, 41-46]. Tas ļauj secināt, ka daļai pacienšu paplašinātu limfmezglu disekciju varēja neveikt.

Katrā konkrētā KV gadījumā operācijas apjoms un turpmākā prognoze ir atkarīga no metastāžu esamības vai neesamības reģionāros limfmezglos; nozīme ir arī metastāžu izplatības rajonam. Tomēr pašreizējās diagnostikas metodes agrīnu KV stadiju gadījumā nevar atklāt klīniski nekonstatējamās metastāzes, bet tas savukārt neļauj ticami novērtēt limfātiskā kolektora stāvokli un iespējamās metastāzes. Tāpēc daudzi autori [47-50] iesaka dažādus disekcijas apjoma optimizācijas paņēmienus, lai varētu veikt limfmezglu preoperatīvo un intraoperatīvo vizualizāciju. Vispiemērotākā šim nolūkam izrādījās sargātājlimfmezgla (SLM) atklāšanas un identifikācijas metode, ar kuru varētu izlemt jautājumu par operatīvās iejaukšanās apjoma palielināšanas lietderību. Daļā pētījumu [51-62] ir konstatēta saistība starp SLM un pārējo aksilāro limfmezglu stāvokli, kas liecina par metodes augsto jutību. Tika arī atzīmēts, ka sargātājlimfmezgla biopsija (SLMB) pakāpeniski aizvieto aksilāro limfmezglu disekciju (ALMD) kā standartu KV stadijas noteikšanai [36, 63-72]. Tomēr pastāv dažādi viedokļi par ierobežoto operāciju attālām sekām, par tipiskās limfadenektomijas lietderību mikrometastāžu gadījumā sargātājlimfmezglā, par sekojošo adjuvanto terapiju. Turpmākās izmeklēšanas mērķis ir iespēja noteikt SLM citos limfātiskos kolektoros un samazināt viltus negatīvo rezultātu skaitu [73-75]. Atšķirība KV slimības gaitā dažādām slimniecēm ir saistīta ar audzēja bioloģiskajām īpatnībām, ar t.s. prognostiskajiem faktoriem. Praktiski nozīmīgākie ārstēšanas metodi noteicošie faktori ir malignā procesa stadija, audzēja histoloģiskā struktūra un tā malignitātes pakāpe. Liela nozīme prognozes un terapijas izvēles noteikšanai ir arī

steroīdo hormonu (estrogēna un progesterona) receptoru, kā arī olbaltuma *HER2/neu* pārekspresijas noteikšanai [76-83]. Tomēr, lai KV operatīvā ārstēšana būtu sekmīga, ļoti svarīgi ir pareizi noteikt slimības stadiju.

Apkopojot minēto, jāatzīmē, ka jautājumos par SLM izmeklēšanas metodi un orgānsaudzējošo KV operāciju klīnisko izmantošanu vēl ir vairāki neprecizēti aspekti, kam nepieciešama turpmāka izpēte.

Literatūras apskats

Klīniskajā onkoloģijā līdz šim laikam krūts vēža slimnieču ārstēšanā galvenā ir ķirurģiskā ārstēšanas metode. Audzēja attīstības procesa agrīnajās stadijās operatīvā metode ir galvenā un efektīvākā. Arī izmantojot kombinēto un komplekso terapiju, operācija paliek galvenais posms šās slimības ārstēšanā. Pēdējos gados sakarā ar rekonstruktīvo operāciju ieviešanu ķirurģiskajai ārstēšanai tiek izvirzītas vēl augstākas prasības – operācija jāveic ar minimālu audu traumatizāciju, ievērojot visus onkoloģiskā radikālisma principus. Tomēr, neraugoties uz vēsturiski mainīgo pieeju KV operācijām, sākot no minimālām līdz plašām radikālām, un otrādi, līdz pat šim laikam problemātisks paliek viens no galvenajiem jautājumiem – kā no operācijas kvalitātes un apjoma viedokļa jāoperē KV slimnieces?

KV ķirurģiskās ārstēšanas metodei vēsturiski ir bijis ilgs attīstības ceļš. Sākumā tā bija audzēja lokāla izdedzināšana vai izgriešana, tad vienkārša krūts dziedzera amputācija, vēlāk – amputācija ar tuvāko aksilāro limfmezglu izņemšanu (*J.L.Petit*) vai ar visu aksilārā rajona limfmezglu izņemšanu (*Ch.Moore*), vēl vēlāk – krūts dziedzera amputācija kopā ar torakālo fasciju un aksilāro limfmezglu izņemšanu (*Volkman, 1875; Grossmann, 1896*) [84], un, beidzot, t.s. radikālā mastektomija pēc *Halsted – Meyer* [85, 86]. Metodes pamatā ir *W.Halsted* (1894) mehāniskā t.s. centrālās koncepcija, pēc kuras KV kādā noteiktā laikposmā ir lokāls process un tikai vēlāk audzēja šūnas, pakāpeniski izejot cauri visiem anatomiskiem limfas atteces ceļiem, kļūst par diseminācijas avotu. Klasiskā radikālās mastektomijas metode ietver plašu ādas ekscīziju ar maksimālu atkāpi no primārā audzēja un krūts dziedzera izoperēšanu kopējā blokā ar audzēju, lielo un mazo krūšu muskuļi, kā arī reģionāliem aksilāriem, infraklavikulāriem un subskapulāriem limfātiskiem kolektoriem. Klasiskā operācija pēc *Halsted – Meyer* vairāk nekā 100 gadu bija galvenā KV ārstēšanas metode, kas līdz pat šim laikam nav zaudējusi savu aktualitāti, īpaši gadījumos, kad audzējs cauraug krūšu muskuļus.

Turpmāk, balstoties uz šo koncepciju, vēža centrālās un mediālas lokalizācijas gadījumā, sāka izdarīt paplašinātu aksilāri torakālu mastektomiju, izoperējot vienā blokā parasternālās telpas audus un limfmezglus [50, 87-92], dažkārt pat veicot sevišķi radikālu mastektomiju ar supraklavikulāro [93] un mediastinālo limfātisko mezglu [94] izņemšanu, pie

tam lokālu vai reģionāru recidīvu rašanos uzskatīja par neadekvātas operācijas rezultātu. Turpmāka ķirurģiskās tehnikas uzlabošana tomēr nedeva labākus bezrecidīva un dzīvildzes rezultātus. Tas daudziem pētniekiem lika apšaubīt izņemamo audu apjoma palielināšanas lietderību radikālas mastektomijas gadījumā.

1948. gadā *D. Patey* un *W. Dyson* [95] piedāvāja savu radikālās operācijas variantu, kas paredzēja izdarīt mastektomiju, saglabājot *m. pectoralis major*, kombinējot to ar staru terapiju. Šās operācijas rezultāti bija tādi paši kā operācijai pēc *Halsted* ieteiktās metodes.

Nākamais etaps saudzējošo operāciju attīstībā bija *J. Madden* ieteikums 1965. gadā [96] – izņemt aksilārā kolektora un starppectorālā rajona limfmezglus vienā blokā ar krūts dziedzeri, pie tam saglabājot abus krūšu muskuļus. Tādējādi klīniskajā praksē tika ieviesti divi funkcionāli saudzējoši modificēto mastektomiju varianti.

1972. gadā ASV krūts vēža gadījumā mastektomiju pēc *Halsted* veica 50%, bet pēc *Patey* – 30% pacienšu. 1981. gadā *Halsted* operāciju daudzums samazinājās līdz 30%, bet pēc *Patey* palielinājās līdz 73% [97]. Lielbritānijā, anketējot ķirurgus 1968. gadā, noskaidrojās, ka 64% slimnieču ar KV I un II stadijā tika izdarīta modificēta mastektomija [98]. Analogisku situāciju, t.i. mastektomiju pēc *Halsted* samazināšanos, novēroja arī citās valstīs [99-101].

Latvijā modificēto mastektomiju pēc *Patey* veic no 1978.gada, bet pēc *Madden* – no 1994.gada [2, 91]. Operācijas ar lielā vai abu krūšu muskuļu saglabāšanu ir ieteicamākas, jo ir labāka brūču sadzīšana, augšējās ekstremitātes limfostāze mazāka, labāki kosmētiskie un funkcionālie rezultāti. Pēdējos desmit gados modificētā radikālā mastektomija pēc *Madden* ir kļuvusi par izvēles operāciju praktiski visu KV stadiju gadījumā. Tā nodrošina ilgstošu bezrecidīvu periodu, minimālas komplikācijas un perspektīvā iespēju izdarīt rekonstruktīvi plastiskas operācijas.

1968. gadā *B.Fisher* [102, 103] formulēja bioloģisko modeli, pēc kura KV ir sistēmas slimība, kas klīniskās manifestācijas etapā, kad audzējs ir sasniedzis 1 cm diametrā un savā attīstībā veicis 30 – 40 dubultošanās ciklus, jau atrodas ģeneralizācijas stadijā. Sakarā ar to vietējās ārstēšanas veidam un apjomam pēc *B.Fisher* [104] nav galvenā nozīme, lai veidotos slēptas metastāzes pat tad, ja primārajam invazīvajam audzējam ir minimāls lielums. KV

slimnieču priekšlaicīgas nāves galvenais iemesls ir attālās metastāzes, nevis lokālais recidīvs, ko sastop samērā reti (pat III KV stadijā ne vairāk kā 20% slimnieču).

Ilgākā par 20 gadiem pacienšu novērojumā pēc radikālas operācijas noskaidrojās, ka 70 – 85% pacienšu ar operējamu KV nāves iemesls bija attālās metastāzes [9, 105]. Tas rosināja no jaunām pozīcijām vērtēt adjuvanto ķīmijterapiju, bet vēlāk – arī hormonterapiju KV ārstēšanā, kā arī izstrādāt jaunus orgānsaudzējošus KV operāciju tipus.

Jāatzīmē, ka vairāki autori izdarīja dažādus krūts dziedzeru rezekcijas veidus jau kopš 20. gs. 30. gadiem [106, 107], galvenokārt gadījumos, kad audzēja diametrs bija 1-2 cm un tas bijis lokalizēts augšējā arējā kvadrantā, vai arī bijušas kontraindikācijas mastektomijai; tomēr vēlāk no tiem atteikušies kropļojoša iznākuma dēļ. Šīs operācijas sāka plaši izdarīt pēc t.s. konservatīvas ārstēšanas pamatojuma pierādīšanas KV agrīnajās stadijās [20, 104, 108, 109]. Ilgu laiku bija grūti novērtēt saudzējošo, it īpaši orgānsaudzējošo, operāciju efektivitāti, jo tika lietota dažāda ķirurģisko operāciju terminoloģija (tumorektomija, sektorāla rezekcija, kvadrantektomija u.tml.), nebija arī standartizētas procesa izplatības pakāpes noteikšanas metodes, arī novērojumu skaits bija nepietiekams.

Vienā no pirmajiem *H.Stegner* publicētajiem ziņojumiem [110] par 2572 pacientēm KV I un II stadijā pierādīts, ka pēc audus saudzējošām operācijām ar sekojošu staru terapiju piecu gadu dzīvildze bijusi tikai 50-56% gadījumu. Apspriežot šos rezultātus 1972. gadā simpozijā Strasbūrā [99], tie neguva pozitīvu novērtējumu. Nākamajos darbos [12] tiek norādīti līdzīgi 10 gadu rezultāti pēc orgānsaudzējošām operācijām ar sekojošu staru terapiju un radikālu mastektomiju divu grupu pacientēm ar I un II stadijas KV. Pie tam lokālus recidīvus šajās grupās vēroja attiecīgi 4,9% un 5,6% pacienšu. Pēc *R. Clark et al.* [111], 1504 slimniecēm ar I un II stadijas KV pēc orgānsaudzējošas operācijas ar sekojošu staru terapiju piecu gadu dzīvildze bija 84%, bet 10 gadu – 72% pacienšu. Šie rezultāti izrādījās labāki, neka pēc radikālām mastektomijām.

Randomizētie klīniskie pētījumi, kas veikti 20.gs. 80. gados vairākās valstīs, arī Itālijā, ASV, Francijā un Lielbritānijā, slimniecēm ar I un IIa stadijas krūts vēzi, parādīja, ka ārstēšanas efektivitāte ir gandrīz vienāda gan orgānsaudzējošai ārstēšanai – sektorālai rezekcijai ar aksilāro limfadenektomiju un staru terapiju (50 Gy), gan pēc mastektomijas [7, 9,

11, 98, 112]. Itāliešu zinātnieku pētījumā [113] 10 gadu bezrecidīva dzīvildze izrādījās vienāda gan saudzējošu operāciju (77%), gan mastektomiju pēc *Halsted* gadījumā (76%). Pēc N.Blohina Krievijas Onkoloģijas zinātniskā centra datiem [114], piecu gadu dzīvildze pēc radikālas rezekcijas ir 87,6%, bez recidīva – 80,4%, bet lokālo recidīvu biežums – 8,2% pacienšu. Pēcoperācijas staru terapijas kurss pagarināja piecu gadu dzīvildzi līdz 89,7%, bez recidīva – līdz 87,1%, bet lokālo recidīvu biežumu samazināja līdz 2,6% pacienšu. Pacientēm, kurām izdarīta mastektomija pēc *Madden*, piecu gadu dzīvildze bija 89,6%, bez recidīviem – 82,8%, bet lokālo recidīvu biežums bija 2,2% sievietēm.

Ķirurģiskā ārstēšana ir pamatota tad, ja pastāv ne vien sistēmas, bet arī lokālas KV izpausmes. Šajā gadījumā audzēja izņemšana pirms diseminācijas nozīmē pilnīgu slimnieces izārstēšanu. Tiešu randomizētu pētījumu par ārstēšanu tikai ar ķirurģisko metodi vien (pēc principa „ar operāciju” pret „bez operācijas”) nav [84]. Tomēr netieši dati norāda, ka atteikšanās no operācijas KV operējamu formu gadījumā gandrīz vienmēr izraisa slimības ģeneralizāciju un pacienšu nāvi ar attālām metastāzēm. Tā, pēc *J.Mittra* (citēts pēc *V.F.Semiglazova*) [45], dažos Indijas štatos, kuros vispār netiek veikta ķirurģiska ārstēšana, saslimstības dati praktiski ir vienādi ar letalitātes rādītājiem – attiecībā 1:1, tajā pašā laikā parasti šī proporcija ir 2:1 vai 3:1. Analizējot daudzus *NSABP* klīniskos pētījumus, kuri veikti *B.Fisher* [9] vadībā, jāatzīmē, ka tie zināmā mērā apstrīd viedokli par KV sistēmiskas izplatīšanās neizbēgamību. Gandrīz visos pētījumos 10 un 15 gadu izdzīvošanas rādītāji pēc ķirurģiskās ārstēšanas (bez adjuvantas ķīmijas vai hormonu terapijas) sasniedz 70 – 80%. Mirstības analīze parādīja, ka lielākai daļai pacienšu nāve nebija saistīta ar KV, bet gan citiem iemesliem.

Skandināvijas vēža reģistra materiāli [115], kas aptver laikposmu, kad vēl vispār netika veikta adjuvanta sistēmiska KV terapija, precīzi parāda iespēju izārstēt KV tikai ar ķirurģisku ārstēšanu vien. Lielākā daļa šo pacienšu nomira pēc 15 – 20 novērojuma gadiem citu iemeslu dēļ, bet nevis ar vēža recidīvu.

Viens no galvenajiem KV lokālo formu pastāvēšanas pierādījumiem ir mammogrāfijas skrīningos atklātās latenti norisošās vēža minimālās formas [116-118][119-121]. Šajos gadījumos laikus (līdz sistēmiskai izplatībai) veiktā operatīvā terapija bieži nodrošina

slimnieces izārstēšanu. Tomēr daudzi klīniskie pētījumi liecina par papildu ārstēšanas lietderību pēc operatīvās terapijas [12, 13, 122-128].

Oksfordā veiktā 4000 KV slimnieču ārstēšanas metaanalīze ar 20 gadu novērošanas laiku parādīja, ka ķirurģiskās metodes kombinēšana ar staru terapiju ne tikai samazina lokālā recidīva attīstību par 60%, bet arī ticami pagarina 20 gadu dzīvildzi par 3–6% [129, 130]. No otras puses, saskaņā ar *B.Fisher* bioloģisko koncepciju [3], starp invazīvu krūts dziedzera audzēju un organismu var uz kādu laiku (iespējams pat vairākiem gadiem) iestāties zināms līdzsvars, kad ļaundabīgais process ilgstoši neprogresē un klīniskās izpausmes nav vērojamas. Ar to izskaidrojama vairāku gadu izdzīvošanas iespēja KV slimniecēm, kam pēc ķirurģiskās operācijas netika veikta adjuvanta sistēmas ārstēšana.

Tādējādi daudzi pētījumi pierādīja iespēju no onkoloģiskā viedokļa izdarīt mazāka apjoma operācijas, kas veicinātu pāreju uz t.s. konservatīvām vai orgānsaudzējošām operācijām, kuras KV I un II stadijā kļuva alternatīvas mastektomijai. Pakāpeniska atteikšanās no desmitiem gadu izmantotās agresīvās ķirurģiskās taktikas pamatojas galvenokārt uz agrīno KV skaita palielināšanos, efektīvas ķirurģiskās iejaukšanās kombinēšanu ar staru, ķīmijas un hormonu terapiju, klīniski bioloģiskās koncepcijas par audzēja procesa gaitu pārskatīšanu un instrumentālās diagnostikas pilnveidošanos [8, 15, 19, 100, 109, 119, 131-138].

Tā sauktā lokāla KV ārstēšana turpina attīstīties un pilnveidoties orgānsaudzējošas terapijas virzienā. Pašreiz klīniskajā praksē plaši izmanto radikālu (sektorālu) rezekciju un kvadrantektomiju pēc *U.Veronesi*. Operācijas princips ietver audzēja skartā krūts dziedzera sektora vai kvadranta izņemšanu kopā ar *m. pectoralis major* virspusējo fasciju vienā blokā ar aksilāriem, infraklavikulāriem un subskapulārās zonas limfmezgliem. Tiek veiktas arī mazāka apjoma operācijas: lampektomija pēc *B.Fisher* un tumorektomija ar rezekcijas robežu ne mazāku par 1cm no tumora redzamās malas, arī gadījumos, ja pats krūts dziedzeris ir samērā liels. Visu orgānsaudzējošo operāciju variantu gadījumā ir jāņem vērā rezekcijas malas histoloģiskās *cito!* izmeklēšanas rezultāti. Šāda tipa operācijas var izdarīt tikai tad, ja rezekcijas malas histoloģiskajos izmeklējumos nekonstatē audzēja invāziju.

Ķirurģiskās ārstēšanas pilnveidošanas galvenais uzdevums ir slimnieču dzīves kvalitātes uzlabošana, nepasliktinot attālos rezultātus, krūts dziedzerā formas un pleca locītavas pilnvērtīgas funkcijas saglabāšana, kas savukārt ļauj panākt mazāk izteiktas psiholoģiskas un sociālas sekas.

Aktuāls ir jautājums par recidīva veidošanos krūts dziedzerī pēc konservatīvas terapijas. Pēc *R.Clark et al.* [111, 112] un *U.Veronesi* [139] datiem, lokālais recidīvs asociējas ar vietējās ārstēšanas neveiksmi un prognostiski atšķiras no lokāli reģionāra recidīva pēc mastektomijas. *T.Whelan et al.* [15] un *B.Fisher et al.* [140] uzskata, ka agrīns recidīvs, kas izveidojies viena gada laikā pēc ārstēšanas, ir attālu metastāžu marķieris. Pēc *J.Kurtz et al.* [141] domām, lokāla recidīva rašanās piecus gadus pēc ārstēšanas sākuma nepalielina attālo metastāžu skaitu. Lokālā recidīva profilaksē svarīgs ir ķirurģisko malu stāvoklis (t.s. tīrība), veicot orgānsaudzējošas operācijas [142-144]. *J.Borger et al.* [6] un *E.Singletary et al.* [101] norāda uz vietēja recidīva paaugstinātu risku atkarībā no rezekcijas malu stāvokļa. Tiek atzīmēts, ka 50% slimnieču ar t.s. pozitīvām rezekcijas līnijām, reekscīzijas gadījumā atrod reziduālus atlieku audzējus – *carcinoma in situ (CIS)*, kuriem konservatīvas operācijas nav indicētas [83, 145, 146]. Citi atzīmē, ka multicentriskā vēža risks ir lielāks gados jaunām personām, tomēr precīza izskaidrojuma lokāla recidīva attīstības riska palielināšanai krūts dziedzerī pēc saudzējošām jeb ekonomām operācijām jaunām sievietēm nav [147, 148].

Recidīva attīstībā ir jāņem vērā tāds prognostisks faktors, kā audzēja malignizācijas pakāpe pēc *Bloom – Richardson*. Tā, piemēram, I un II malignitātes pakāpes gadījumā vietējais recidīvs pirmajos piecos gados attīstās 20% sieviešu, bet III malignitātes pakāpes gadījumā – 30% sieviešu [19]. Pašreiz ir vairākas KV primārās ārstēšanas prognozes novērtējuma metodes. *EORTC* Krūts vēža kooperatīva grupa (*Breast Cancer Cooperative Group*) [8] par galveniem prognostiskiem riska faktoriem uzskata audzēja lielumu, reģionāro limfmezglu stāvokli, audzēja histoloģisko struktūru un tās malignitātes pakāpi, steroīdo hormonu (estrogēnu un progesterona) receptoru līmeni audzēja šūnās, slimnieču vecumu. Pastāv arī prognostiski jeb prediktīvi faktori, kas saistīti ar audzēja bioloģiskajām īpatnībām un ļauj paredzēt onkoloģiskā procesa attīstības t.s. iedomāto dabisko norisi (*natural history of breast cancer*), izvēlēties optimālo ārstēšanu [149, 150] un paredzēt tās norisi. Nozīme ir

augšanas faktoru receptoriem – *EGF-R*, *HER2/neu*, *p53*, S-fāzes frakcijai, somatostatīna receptoriem u.c. Tomēr metožu sarežģītības un dārdzības dēļ prediktīvie faktori, izņemot *HER2/neu*, pagaidām vēl netiek plaši klīniski izmantoti [19, 84].

Kā jau minēts, pateicoties mammoloģiskā skrīninga panākumiem (tur, kur tas tiek plaši izmantots) [116, 118-120, 151-154], agrīno KV formu, to skaitā *CIS*, atklāšanas biežums ir 60-70% [155-157]. Sakarā ar to pieaug slimnieču skaits, kurām nav metastāžu limfmezglos, un tāpēc visu līmeņu t.s. klasiskā limfmezglu disekcija ir nepamatota un kropļojoša. Līdz ar to radās nepieciešamība pārskatīt ne tikai audzēja procesa lokālās ārstēšanas ķirurģisko taktiku, bet arī samazināt iejaukšanās apjomu galvenajā aksilārajā limfas atteces kolektorā.

Ir divi galvenie limfas atteces ceļi no krūts dziedzerā: aksilāri infraklavikulārais un ribstarpu parasternālais. Aksilāri attek ap 75% limfas, parasternāli – 20%, pārējos ceļos – 5% [101, 158, 159]. KV gadījumā metastazēšanās ceļi kopē limfas atteces ceļus, procentuāli tikai nedaudz mainoties atkarībā no audzēja lokalizācijas [160]. Tāpēc limfmezglu stāvokļa novērtēšanai (vai reģionārajos limfmezglos ir vai nav metastāzes) tiek piešķirta svarīga prognostiska nozīme [161, 162]. Sakarā ar to aksilārā, infraklavikulārā un subskapulārā limfmezglu disekcija ir neatņemama mastektomijas sastāvdaļa, kas aizsāka savu vēsturi ar *W.Halsted* darbiem. Līdz pat šim laikam tā ir kā standarts KV stadijas noteikšanai. Literatūrā norādīts, ka daudzas onkoloģiskas iestādes ir pieņēmušas tikai to *B.Fisher* modeļa daļu, kas attiecas uz sistēmas (ķīmijterapijas un hormonterapijas) adjuvanto ārstēšanu un orgānsaudzējošo operāciju izmantošanu, paliekot *W.Halsted* pozīcijās attiecībā uz aksilāro limfmezglu disekcijas līmeni un apjomu. Totālas aksilārā kolektora disekcijas piekritēji tajā saskata ne tikai ārstniecisku efektu (reģionāro recidīvu profilakse), bet arī iespēju iegūt prognostisku informāciju no N_0 līdz N_2 , kas ir svarīga turpmākās terapijas plānošanai [97, 162, 163]. Citi autori uzskata, ka neatkarīgi no tā, vai metastāzes limfmezglos atrod (N_1) vai ne (N_0), tipiskā limfmezglu disekcija daudzām slimniecēm ir kropļojoša iejaukšanās, kas palielina funkcionālos traucējumus un ekstremitātes limfostāzi [42][12, 39, 44, 137]. Konstatēts, ka aksilārā limfodisekcija rada vairākus sarežģījumus gan agrīnā, gan vēlīnā pēcoperācijas periodā. Visagrīnākās komplikācijas, kuras satop 1-20% gadījumā, ir asiņošana,

brūces infekcija un limforeja [164]. No vēlīnām komplikācijām (seroma, krūts fibroze, pleca locītavas disfunkcija, hroniskas sāpes, limfostāze) visnopietnākā ir limfostāze, kas samērā bieži izraisa augšējās ekstremitātes edēmu (*oedema lymphaticum*) [165].

Tādā veidā krūts dziedera operācijas samazināšanas tendence ir skārusi arī limfmezglu disekciju KV agrīnās stadijās. Analizējot attālos ārstēšanas rezultātus pēc tipiskās un ierobežotās limfadenektomijas KV slimniecēm laikposmā no 1985. līdz 2001. gadam, *V.F.Semiglazov et al.* [19] nekonstatēja atšķirību nedz piecu gadu dzīvildzē (82,5% pret 86%), nedz arī desmit gadu dzīvildzē (attiecīgi 73% un 70%). Pēcoperācijas komplikāciju biežums bija daudz mazāks slimniecēm pēc ierobežotās limfmezglu disekcijas. Pēc *U.Chetty et al.* [42] datiem, ierobežota aksilāra limfmezglu disekcija neietekmēja vietēju vai reģionāru recidīvu un attālu metastāžu rašanās biežumu, kā arī nemazināja piecu gadu dzīvildzes rezultātus salīdzinājumā ar klasisko limfmezglu disekciju. *P.Sinha et al.* [39] norāda, ka slimniecēm pēc ierobežotas limfmezglu disekcijas bez staru terapijas komplikācijas novēro daudz retāk. Pamatojoties uz *G.Liljegren* un *L.Holmberg* [35] randomizētajiem pētījumiem par aksilārā rajona operāciju komplikāciju novērtējumu, tika secināts, ka ķirurģiskās disekcijas apjoms, pacienta vecums un staru terapija noteic komplikācijas augšējā ekstremitātē (limfostāze, starojuma izraisīta fibroze, kustību ierobežojumi). Balstoties uz šiem datiem, priekšroka samazināta apjoma aksilārajai disekcijai dodama ne vien slimniecēm, kam indicētas orgānsaudzējošas operācijas, bet arī pacientēm, kam vēl līdz šim laikam izdara mastektomiju.

Sakarā ar minēto, svarīgs ir jautājums par reģionāro limfmezglu stāvokli (bojājuma pakāpi) krūts dziedera operācijas laikā. Vēsturiskā aspektā varētu minēt latviešu onkologu *A.Stengrēvica* [47], *J.Dūdas* [166] un *V.Januškeviča* [92] prioritāros darbus, kuros parādīta iespēja ar tiešo limfogrāfiju un hromolimfogrāfiju 71 – 76% gadījumu atklāt metastāzes aksilāros limfas kolektoros. Pateicoties hromolimfogrāfijai [92], operācijas laikā tika atklāti variābli izvietoti labi iekrāsoti zaļā krāsā limfmezgli un limfvadi, bet marmorveidīgs krāsojums bija limfmezgliem ar aizdomām, ka tajos varētu būt metastāzes, kā arī skaidrāk varēja noteikt reģionārās limfas atces zonas, kas palielināja limfmezglu disekcijas ablastiskumu un radikālismu. Tomēr galvenokārt tiešās limfogrāfijas izmantošanas tehnisko grūtību dēļ šī metode vēlāk netika plaši izmantota.

Pēc dažādiem datiem [32, 43, 137, 167, 168], reģionāro metastāžu biežums pat audzēju gadījumā, kuri bija mazāk par 1cm, ir no 10 līdz 24%. Tāpēc pēdējā laikā, lai varētu objektīvāk preoperatīvi vai suboperatīvi noteikt reģionālo limfmezglu stāvokli, radās vairākas jaunas metodes (tiešā un netiešā limfoscintigrāfija, krāsainā limfoehogrāfija, suboperatīvā scintigrāfija ar radiozondi, krāsainā netiešā limfogrāfija ar limozurīnu u.c.). Tomēr tām visām, novērtējot reģionāro limfātisko mezglu metastātiskos bojājumus, raksturīgs augsts (līdz 30%) viltus negatīvo rezultātu biežums

Neinvazīvās diagnostikas metodes (ehogrāfija, kompjūtertomogrāfija un magnētrezonanse, pozitrona emisijas tomogrāfija) raksturojas ar nepietiekamu specifiskumu un jutību klīniski nekonstatējamu metastāžu atklāšanai [169-171]. Arī pastāvošie prognostiskie faktori (audzēja lielums, receptoru statuss, *HER2/neu*) izrādījās neuzticami kritēriji reģionāro limfas kolektoru stāvokļa noteikšanai, kaut gan minimāliem audzējiem ar mazu malignitātes pakāpi, ER+ un *HER2/neu* gadījumā metastāzes limfmezglos atrod ne biežāk kā 11% gadījumu [77, 79, 81, 82, 172].

Šajos apstākļos tika izveidota sargātājlimfmezglu biopsijas metode. Visbiežāk vārdu „sentinel” no angļu valodas tulko kā „sargs” vai „signāls”, ar to saprotot šā limfmezgla sargājošo nozīmi, aizkavējot vēža šūnu izplatīšanos pa limfātiskajiem kolektoriem. Tas ir pirmais limfātiskais mezgls jeb sargātājlimfmezgls limfas atteces ceļā. Ja sargātājlimfmezglā metastāžu nav, tas teorētiski liecina par pārējo reģionārā kolektora limfmezglu normālu stāvokli un izslēdz nepieciešamību izdarīt klasisko limfmezglu disekciju.

SLM koncepciju izteica *R.Cabanas* [173], kurš 1977. gadā, pētot limfas atteci slimniekiem ar dzimumlocekļa vēzi [174], noskaidroja, ka limfātiskā drenāža no audzēja notiek stingri noteiktā virzienā, kā arī konstatēja SLM *v. epigastrica* un *v. saphena magna* krustošanās vietā [175], kur parādījās pirmās metastāzes.

V.F.Semiglazova ar līdzautoriem [19] publikācijā norādīts, ka pirmais t.s. signālimfmezglu izmeklēšanu pieauss siekalu dziedzera audzēja gadījumā izdarījis *E.Gould* ar līdzstrādniekiem 1960. gadā Vašingtonas Hospitāļu centrā. Tika pierādīts, ka *vv. faciales anterior et posterior* saplūšanas vietā esošais limfmezgls ir pirmais šo audzēju izplatīšanās ceļā uz kakla limfmezgliem. Šo limfmezglu nosauca par sargātājlimfmezglu; tā histoloģiskās

izmeklēšanas rezultāti operācijas laikā noteica totālās limfmezglu disekcijas nepieciešamību [176].

1992. gadā *D.Morton* [177] un 1993. gadā *D.N.Krag un J.C.Alex* [178] ieteica netiešo radioizotopisko limfoscintigrāfiju ar radioaktīvo modificēto tehnēciju (^{99m}Tc) un zilo krāsvielu, lai noteiktu sargātājlifmezglus ādas melanomas slimniekiem.

Pirmos datus, kas bija iegūti sargātājlifmezglu izpētē KV slimniekiem Kalifornijas Santa Monikas Hospitālī, publicēja *A.Giuliano* [55] 1994. gadā, kurš ziņoja par to atradi 114 jeb 66% gadījumu no 174 izmeklētājiem pacientiem. Morfoloģiski 109 no šiem 114 slimniekiem sargātājlifmezglu stāvoklis bija atbilstošs aksilārā reģiona limfmezglu stāvoklim. *U.Veronesi et al.* [179] no Milānas Vēža institūta 1997. gadā publicēja datus par SLM atradi 160 (98%) no 163 slimniekiem, pie tam 156 (97,5%) slimniekiem pārmaiņas tajos korelēja ar citu aksilāro limfmezglu stāvokli. Turpmāk gandrīz visās publikācijās [180, 181] [55-57, 182-189] aprakstīta sargātājlifmezglu atbilstība aksilāro limfmezglu stāvoklim, kas liecina par šās metodes adekvātumu.

Pašreiz tiek lietoti divi SLM identificēšanas paņēmieni – kontrastvizuālais un izotopu asociētais paņemiens. Kontrastvizuālā paņēmienā blakus audzējam ievada speciālu limfotropisku krāsvielu, kas iekrāso limfmezglus. SLM vizualizācijai tika testētas daudzas krāsvielas. Vispiemērotākā izrādījās zilais izosulfāns (2,5-disulfonātrijfenilmetāna mononātrija sāls), ko biežāk izmanto ASV, un zili violētais trifenilmetāns, ko izmanto Eiropā. Bioķīmiski abas krāsvielas ir identiskas un tām nav atšķirību limfmezglu krāsošanas spējā. Vairākos pētījumos izmantoja arī citas krāsvielas, piemēram, metilēnzilo, zaļo indociamīnu un indigokarmīnu, bet tās ir mazāk limfotropiskas un tām biežāk vēroja blaknes, piemēram, izmantojot metilēnzilo bieži novēroja steatonekrozes. Šās metodes trūkums: sargātājlifmezglu ir grūti atrast starp aksilārā rajona audiem, dažreiz to izņem nevizualizējot, kas palielina iespēju izņemt nevis sargātājlifmezglu, bet citu limfmezglu. Otrajā metodē limfotropisko preparātu iezīmē ar radioaktīvo tehnēciju (^{99m}Tc) un to ievada subkutāni audzēja tuvumā diennakti pirms operācijas. Priekšroka dodama vidēja izmēra (no 200 līdz 1000 nm) izotopa daļiņu izmantošanai, tā panākot precīzāku identificēšanu. Bez tam,

veicot limfoscintigrāfiju ar gamma kompjuātertogrammā, ādas rajons tiek marķēts ar lielāku gamma aktivitāti, uzskatot, ka tieši tajā ir SLM projekcijas vieta [190].

Lai atklātu un izņemtu SLM, operācijas laikā izmanto portatīvo gamma skeneru, kas sastāv no zondes un skaitīšanas kameras. Pašreiz lielākā daļa pētnieku [51, 57, 191-197] [198] uzskata, ka abas metodes papildina viena otru un palielina sargātājlīmfmegzļu atklāšanas iespēju līdz pat 96-98%.

Visbiežāk sargātājlīmfmegzļi atrodas aksilārajā rajonā, bet tie var būt arī parasternālā (intramammārā) limfas kolektorā [45, 74, 199, 200]. Šā kolektora SLMB klīniskā nozīme ir diskutējams jautājums. Daļa pētnieku [63, 73, 201, 202] uzskata, ka parasternālo līmfmegzļu vizualizācijai nav liela klīniska nozīme, jo parasternālo audu disekcija parasti netiek veikta. Citi pētnieki [90, 97, 138, 198, 203-205] uzskata, ka parasternāliem sargātājlīmfmegzļiem ir tāda pati nozīme kā aksilārajiem. Piemēram, metastāzes parasternālos līmfmegzļos var būt 30–50% slimnieču ar metastāzēm aksilārajos līmfmegzļos un 7–15% slimnieču, kam metastāzes aksilārajos līmfmegzļos neatrod. Tāpēc datus par parasternālo līmfmegzļu stāvokli var izmantot, lai izlemtu jautājumu par adjuvantās ķīmijterapijas vai parasternālā rajona staru terapijas izmantošanu [206].

SLM identificēšanā nozīme ir krāsvielas un radioizotopa ievadīšanas paņēmienam (zemādā, intrakutāni, subareolāri, intratumorāli, peritumorāli). Zemādas un intrakutānās ievadīšanas pamatā ir krūts dziedzera ādas un parenhīmas vienāda embrionālā izcelsme, līdz ar to vieni un tie paši limfas drenāžas ceļi. *U.Veronesi* [207-209] un *P.J.Borgstein* [210] norāda uz labu SLM identificēšanu, izmantojot intrakutāno paņēmienu, *S.Klimberg* [211] un *Chagpar et al.* [212] – subareolāro, bet *R.Roumen et al.* [213] – peritumorālo krāsvielas un radioizotopa ievadīšanas veidu. Ir zināms, ka anatomiski savienojumi starp krūts dziedzera ādas un parenhīmas limfātiskajiem ceļiem un limfātiskajiem vadiem ir vairāk izteikti zemādā, nevis pašos krūts dziedzera audos. Tāpēc krāsvielas vai izotopa ievadīšana subkutāni virs audzēja vai subareolāri palielina sargātājlīmfmegzļu atklāšanas biežumu. *S.Klimberg et al.* [211] savā pētījumā parādīja, ka radioizotopa subareolārā ievadīšana dod tādus pašus rezultātus, kā peritumorāla krāsvielas ievadīšana (līdz 94%). Subareolāra ievadīšana atbrīvo no nepieciešamības izdarīt injekciju vizuālā kontrolē nepalpējamu audzēju gadījumā, bet,

audzējam lokalizējoties augšējā ārējā kvadrantā, – no ievadīšanas vietas un blakus izvietoto SLM iekrāsošanās radioizotopiskajā izmeklēšanā preparāta difūzijas vai izgaismošanas efekta dēļ. Subareolāro ievadīšanu biežāk izmanto arī SLMB multicentriska KV gadījumā. Pēc *R.Roumen* [214] domām, parasternālo un interpektorālo limfātisko kolektoru izmeklēšanas izvēles metode ir peritumorāla ievade. Kopumā ņemot, izklāstītie krāsvielas un izotopa ievadīšanas veidi var papildināt cits citu, uzlabojot metodes kvalitāti. Jāatzīmē, ka optimālas injekcijas metodes izvēle, tāpat arī radioizotopa deva un krāsvielas apjoms SLM atklāšanai, ir strīdīgs jautājums, kam nepieciešama turpmāka izpēte.

SLMB metodikas kvalitātes kritēriji ir to atklāšanas (identificēšanas), viltus negatīvo rezultātu, kā arī postoperatīvo sarežģītumu biežums. Amerikas Krūts ķirurģu apvienība metodes kvalitātes novērtēšanai iesaka izmantot šādus kritērijus: SLM identificēšanas biežumam jābūt lielākam par 85%, bet viltus negatīvo atbilžu biežumam – mazākam par 5% [215-217].

Izņemtos SLM morfoloģiski izmeklē. Īsteni pozitīvs ir tāds rezultāts, kad šādā mezglā atklāj KV metastāzes, īsteni negatīvs – ja nedz mezglā, nedz arī citos blakus esošos limfmezglos metastātiskus bojājumus neatrod. Pēc *D.Krag et al.* [218] un *M.Edwards et al.* [219], metodes precizitāte un jutība ir attiecīgi 96,8% un 93,2%.

Daži parametri var ietekmēt SLM atklāšanas biežumu. Viens no tiem ir vecums. Virknē publikāciju [180, 220, 221] norādīts uz mazāk veiksmīgu SLM atklāšanu un disekcijas veikšanu vecākiem cilvēkiem. Ja runa ir par dzimumu, tad īpašu rezultātu ticamības atšķirību starp SLM disekciju vīriešiem un sievietēm nenovēro [180, 221]. Nozīme ir arī ķermeņa masai. Dažādos pētījumos pierādīts, ka pacientēm ar mazāku ķermeņa masas indeksu SLM verificēšana ir atvieglota, līdz ar to tika iegūti labāki rezultāti [220]. Svarīga ir informācija par krūts un aksilārās zonas operācijām anamnēzē. Ja ir bijušas redukcijas mammoplastika, krūts palielināšana (augmentācija) ar implantiem, krūts un aksilārā rajona apdegumi un operācijas mastīta vai hidradenīta dēļ, tad operatīva iejaukšanās SLM identificēšanas zonā ir apgrūtināta un iegūtie rezultāti ir mazāk ticami [222]. Nepalpējamo audzēju gadījumā krāsviela vai izotops tiek ievadīti tieši audzējam blakus ultrasonoskopiskā kontrolē vai veicot stereotaktisku procedūru, līdz ar to nodrošinot kvalitatīvu izmeklēšanu [223].

Tātad SLM izmeklēšanas metode, kā jau tas norādīts, var tikt izmantota slimniekiem ar lokalizētu KV formu un ar klīniski nekonstatējamām metatsāzēm aksilārajos limfātiskajos mezglos (N₀). Ja SLM metastāzes neatrod, tas teorētiski liecina par normālu pārējo reģionārā kolektora limfmezglu stāvokli un izslēdz nepieciešamību izdarīt tipveida askilāro limfmezglu disekciju [224]. Tomēr pagaidām paliek neskaidra klīniska metodes ticamība gadījumos ar negatīvu morfoloģisko atradi SLM. Ir arī citi strīdīgi jautājumi par optimālo SLM identificēšanas metodi, mikrometastāžu atklāšanu, limfmezglu disekcijas apjoma ierobežošanu u.tml. Tomēr pēc orgānsaudzējošajām operācijām SLMB ir nākamais lielākais sasniegums KV ķirurģiskajā ārstēšanā. Tā, piemēram, daudzkārtēji randomizētas izmeklēšanas rezultāti konservatīvas (orgānsaudzējošas) KV terapijas pētījumos, lika pārskatīt uzskatus par šīs slimības ārstēšanu. Norādīts, ka orgānsaudzējoša krūts dziedzera operācija ar tipveida ALMD, kas papildināta ar adjuvantu ķīmijas, hormonu un staru terapiju, ir radikāla metode, bet attālie rezultāti nav sliktāki nekā pēc mastektomijas. No otras puses, limfogēnā metastazēšanās KV gadījumā ir dinamisks process, tā novērtējums nosaka ķirurģiskās ārstēšanas taktiku. Tāpēc sargātājlimfmezgla identificēšanas metodes izmantošana klīniski nenosakāmu metastāžu gadījumā aksilārajā limfas kolektorā (N₀) ļauj ne vien objektīvi novērtēt audzēja procesa izplatības pakāpi, bet arī adekvāti lemt jautājumu par limfmezglu disekcijas apjomu.

Tēmas pētīšanu veicināja vēlme noskaidrot šās metodes diagnostisko vērtību, tās iespējas KV orgānsaudzējošās operācijās, kā arī indikācijas tās izmantošanai onkoķirurģa praktiskajā darbā.

Aizstāvēšanai izvirzītā hipotēze

Aksilārā sargātājlimfmezgla biopsija samazina pēcoperācijas komplikāciju risku, kā arī objektīvi un adekvāti atspoguļo galvenā paduses limfātiskā kolektora stāvokli.

Darba mērķis

Pētīt orgānsaudzējošās ķirurģiskās ārstēšanas iespējas dažādas lokalizācijas agrīna krūts vēža pacientēm, balstoties uz sargātājlimfmezgla izmeklēšanas rezultātiem un galvenajiem prognostiskiem faktoriem.

Darba uzdevumi

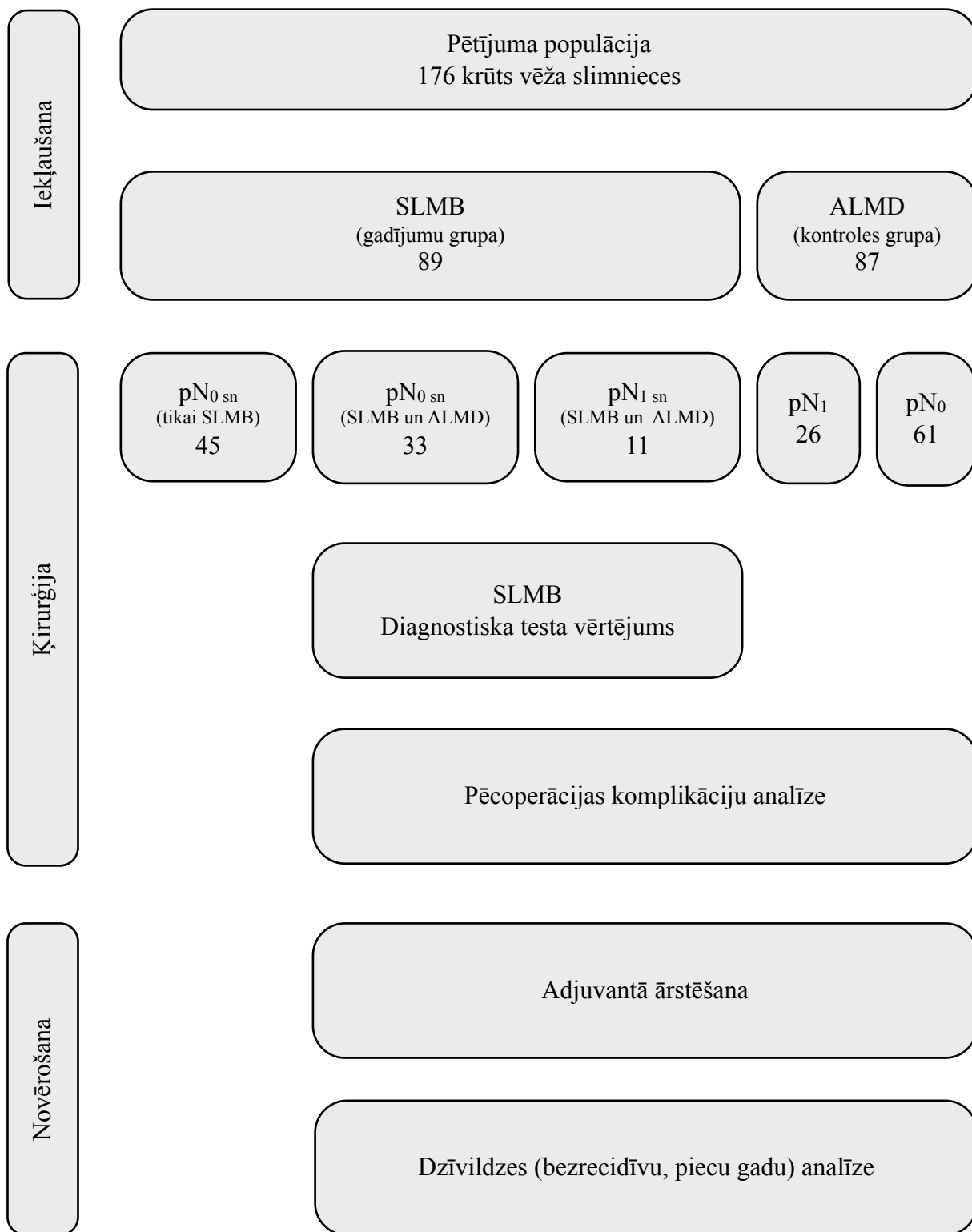
- Noteikt sargātājlimfmezglu un to novietojuma variantus ar asociatīvo izotopu un kontrastvizuālo metodi.
- Noskaidrot sargātājlimfmezglu diagnostiskās metodes vērtību salīdzinājumā ar citu aksilārā kolektora limfmezglu datiem.
- Izvērtēt audzēja procesa galveno prognostisko faktoru saistību ar metastāžu esamību vai neesamību sargātājlimfmezglos un pārējos t.s. nesargājošos limfmezglos, izmantojot retrospektīvās analīzes metodi.
- Precizēt paduses limfmezglu disekcijas apjoma saistību ar audzēja lokalizāciju un metastāžu vai mikrometastāžu esamību sargātājlimfmezglos.
- Novērtēt vienlaikus ar sargātājlimfmezglu biopsiju un aksilāro limfmezglu standarta disekciju, veikto orgānsaudzējošo operāciju rezultātus pēc recidīvu un komplikāciju biežuma.

MATERIĀLS UN METODEDES

Pētījuma ētiskie aspekti

Darbs ir prospektīvs. Pētījums nav konfliktā ar medicīnisko ētiku.

Sargātājlimfmezgla biopsiju, kombinējot to ar standarta aksilāro limfmezglu disekciju, Latvijas Onkoloģijas centrā izdara kopš 2001.gada. Visi operāciju veidi apstiprināti Latvijas onkoloģisko slimnieku ārstēšanas standartos, tie izmantoti tikai ārstnieciskos vai diagnostiskos nolūkos saskaņā ar klīniskām indikācijām un slimnieču piekrišanu. Pacientes netika pakļautas papildu izmeklējumiem vai eksperimentiem. Pētījuma rezultāti ņemti vērā ārstēšanā.



1. attēls. Pētījumā iekļauto slimnieču sadalījums grupās.

Klīniskā materiāla raksturojums

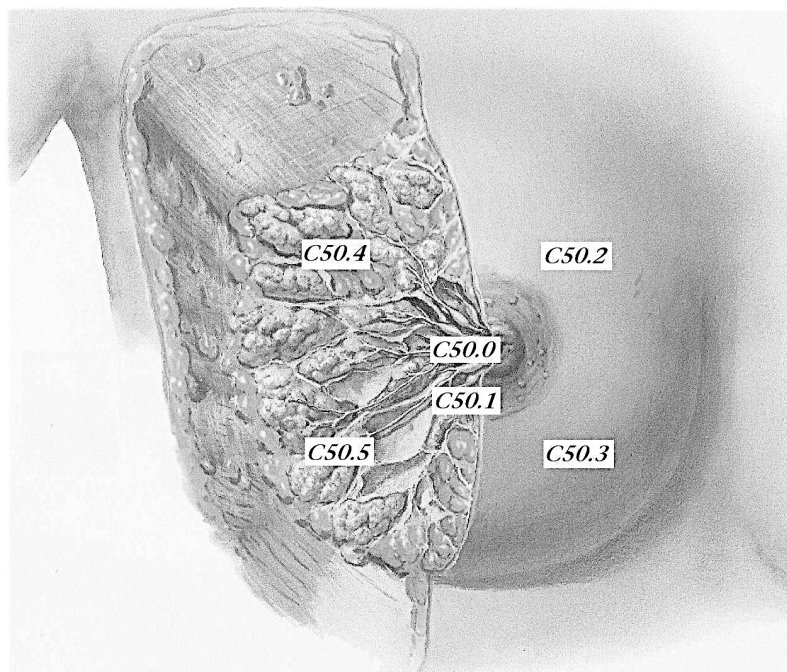
Pētījumā izmeklētas un ārstētas 176 slimnieces primārā krūts vēža (KV) agrīnā stadijā (1.att.). Slimnieces ārstētas Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) Latvijas Onkoloģijas centra (LOC) 4. ķirurģiskajā nodaļā laikā no 2001. līdz 2005. gadam.

Pacientes tika sadalītas divās grupās: pamatgrupā un kontroles grupā. Pirmajā jeb pētāmā grupā bija 89 slimnieces, kam diagnosticēta primāri nodoza (lokāla) KV forma I–II stadijā. Audzēju lielums pēc mastogrāfijas un ultrasonoskopijas datiem nepārsniedza 30 mm lielākajā diametrā. Nevienai no izmeklētajām slimniecēm limfmezglos klīniski nekonstatēja metastāzes (N₀). Šīm pacientēm pēc diagnozes morfoloģiskās verifikācijas tika izdarītas orgānsaudzējošas operācijas (krūts radikāla sektorāla rezekcija vai kvadrantektomija), kā arī sargātājlimfmezglu (SLM) atklāšana, izņemšana (biopsija) un morfoloģiska izmeklēšana. Otrajā jeb kontroles grupā bija 87 sievietes ar KV I un II stadijā, kurām tika izdarītas analogiskas orgānsaudzējošas operācijas ar standartvarianta aksilāro limfmezglu disekciju. Slimnieču sadalījums grupās un pēc vecuma parādīts 1.tabulā.

1. tabula. Pacienšu sadalījums pēc vecuma

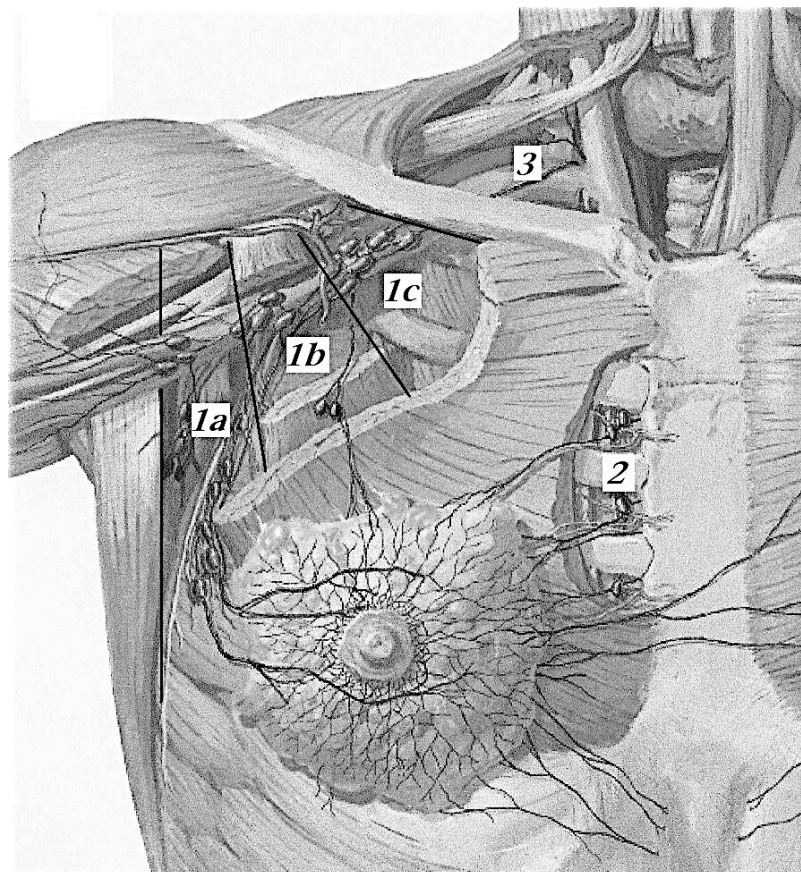
Vecuma grupas (gadi)	Pētāmā grupa (pacienšu skaits)	%	Kontroles grupa (pacienšu skaits)	%
20 – 29	1	1,1	1	1,1
30 – 39	6	6,7	7	8,1
40 – 49	21	23,7	27	31,0
50 – 59	30	33,7	22	25,4
60 – 69	18	20,2	17	19,5
70 – 79	13	14,6	13	14,9
Kopā	89	100	87	100

KV klasificēšanai izmantojām TNM sistēmas pēdējo, sesto redakciju, kas 2002. gadā tika atzīta par labāko visās TNM nacionālās komitejās. Aplūkosim atsevišķus šās klasifikācijas aspektus, arī simbolus „T” un „N”.



2. attēls. Krūts anatomiskās daļas: C50.0 – krūtsgals; C50.1 – centrālā daļa; C50.2 – augšējais mediālais kvadrants; C50.3 – apakšējais mediālais kvadrants; C50.4 – augšējais laterālais kvadrants; C50.5 – apakšējais laterālais kvadrants

Krūts apvidus limfātiskajai sistēmai (3.att.) raksturīgs plašs limfkapilāru tīkls, ko iedala dziļajā (parenhimatozajā) un sekļajā (subkutānā un intrakutānā) limfātiskajā tīklā. Limfkapilāri savstarpēji anastomozē un izveido lielākus limfvadus, kas veido subareolāro tīklu (*plexus Sappey*), no kura atiet galvenie aizvadošie limfas ceļi. Pa tiem limfa plūst trīs virzienos: laterāli – uz *nodi lymphatici axillares*, mediāli – uz *nodi lymphatici intramammaries* un transpektorāli – uz *nodi lymphatici pectorales*. Intramammārie (2) un supraklavikulārie (3) limfmezgli uzskatāmi arī reģionāliem, bet šajā darbā to biopsijas rezultāti netika iekļauti. No reģionārajiem limfmezgliem vispastāvīgākā un lielākā grupa ir paduses limfmezgli, no kuriem daļa mezglu atrodas virs fascijas (*fascia pectoralis*), bet daļa (lielākā) – zem tās.



3. attēls. Krūts reģionārie limfmezgli un aksilārās disekcijas līmeņi: 1. – aksilārie limfmezgli (ipsilaterālie): 1a. – I līmenis – apakšējie aksilārie limfmezgli (laterāli no *m.pectoralis minor* laterālās malas); 1b. – II līmenis – vidējie limfmezgli (starp *m.pectoralis minor* laterālo un mediālo malu, t.sk. arī Roterā (Rotter) mezgls); 1c. – III līmenis – augšējie jeb apikālie limfmezgli (mediāli no *m.pectoralis minor* mediālās malas); 2. – iekšējie (intramammārie) – ribstarpās, pie krūšu kaula; 3. – supraklavikulārie – supraklavikulārā bedrē

KV klīniskā klasifikācija

T – primārais audzējs:

T_{is} – preinvazīva karcinoma: intraduktāla vai lobulāra karcinoma *in situ*, vai mammillas Pedžeta slimība (*morbus Paget*) bez audzēja mezgla.

Palpējams audzēja mezgls, ko klasificē pēc tā lieluma:

T₁ – audzēja lielākais izmērs līdz 20 mm (4.att.);

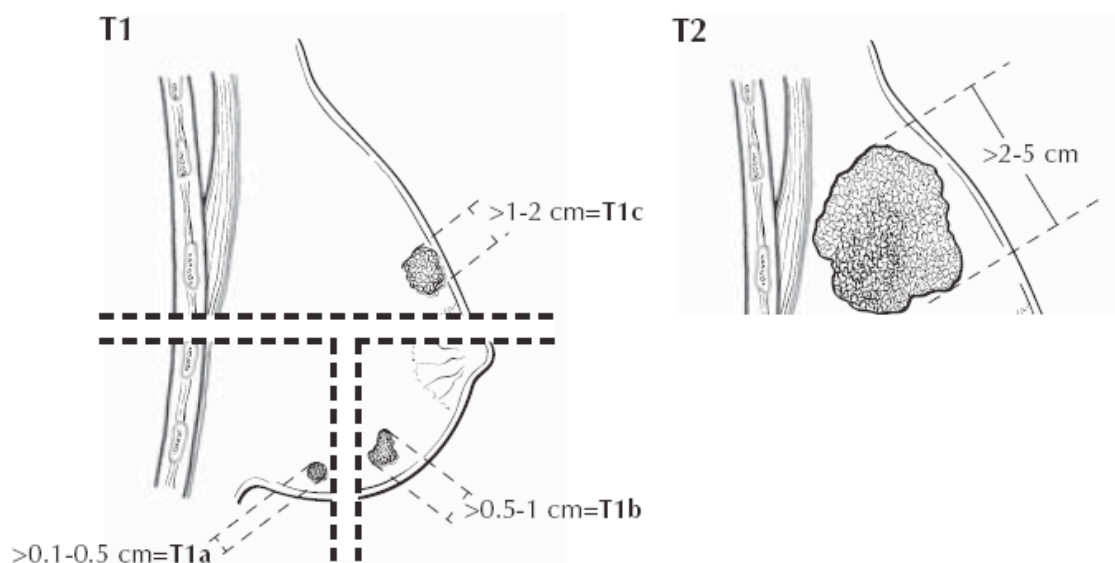
T_{1mic} – audzēja lielākais izmērs līdz 1 mm – netiek atšifrēti, jo tie neattiecas uz doto darbu (sk. klasifikāciju);

T_{1a} – audzēja lielākais izmērs – no 1 mm līdz 5 mm;

T_{1b} – audzēja lielākais izmērs – no 6 mm līdz 10 mm;

T_{1c} – audzēja lielākais izmērs – no 11 mm līdz 20 mm;

T₂ – audzēja lielākais izmērs – no 21 līdz 50 mm (4.att.).



4. attēls. Primārā krūts audzēja iedalījums pēc T₁ un T₂ simboliem

N – reģionārie limfmezgli:

N_x – nav pietiekamu datu, lai novērtētu reģionāro limfmezglu stāvokli;

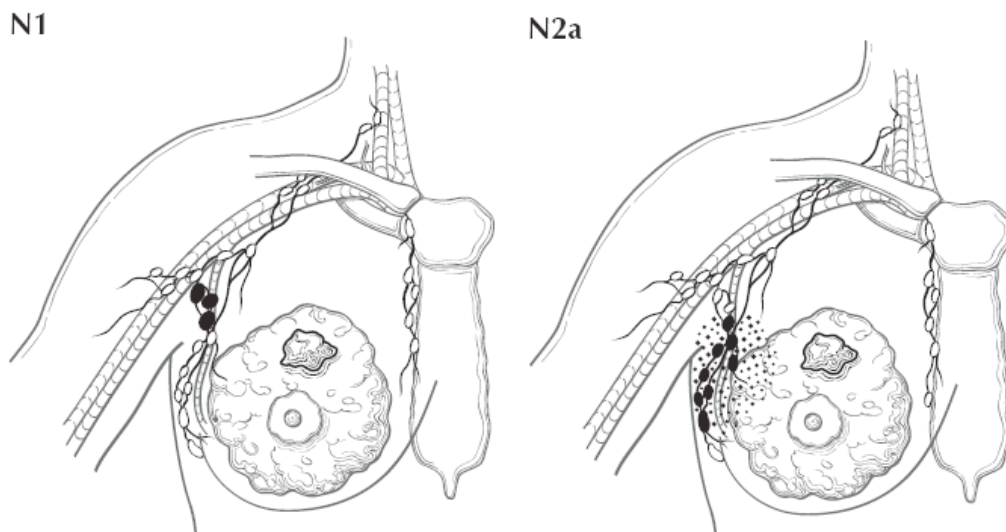
N₀ – metastātisku bojājumu pazīmes reģionāros limfmezglos neatrod;

N₁ – metastāzes ir mobilos aksilāros limfmezglos (vai limfmezglā) bojājuma pusē;

N₂ – metastāzes ir fiksētos ipsilaterālos aksilāros limfmezglos (vai limfmezglā) vai klīniski izteiktā ipsilaterālā intramammārā limfmezglā (vai limfmezglos), bet klīniski izteiktas metastāzes aksilāros limfmezglos neatrod;

N_{2a} – metastāze aksilārajā limfmezglā vai limfmezglos, kas saauguši savā starpā vai kopā ar citām struktūrām;

N_{2b} – metastāze tikai klīniski izteiktā intramammārā limfmezglā, bet klīniski izteiktas metastāzes aksilāros limfmezglos neatrod (5.att.).



5. attēls. Reģionāro limfmezglu stāvoklis (N simbols)

pTNM – patohistoloģiska klasifikācija:

pT – primārs audzējs. Patohistoloģiskai klasifikācijai izmeklē primāro karcinomu, ja neatrod makroskopisku audzēju uz rezekcijas malām. Ja gar malām ir tikai mikroskopisks audzējs, klasificē kā pT;

pN – reģionārie limfmezgli. Patohistoloģiskai klasifikācijai var izmeklēt vienu vai vairākus sargātājlimfmezgļus. Ja klasifikācijas pamatā ir tikai SLM biopsija, bet nav veikta aksilāro limfmezglu disekcija, tad to apzīmē kā sn – *sentinel node*, piemēram, pN_{sn} ;

pN_{mi} – mikrometastāze (lielāka par 0,2 mm, bet ne lielāka par 2 mm lielākajā izmērā);

pN₁ – metastāzes no 1 līdz 3 ipsilaterāliem aksilāriem limfmezgļiem un/vai ipsilaterālos intramammāros mezgļos ar mikroskopiskām metastāzēm, kas atklātas SLM disekcijā, bet klīniski nenosakāmas, t.i., nav atklātas klīniskajā izmeklēšanā vai izmantojot vizualizācijas līdzekļus (izņemot limfoscintigrāfiju);

pN₂ – metastāzes no 4 līdz 9 ipsilaterāliem limfmezgļiem vai klīniski izteiktos ipsilaterālos intramammāros limfmezgļos, ja aksilārajos limfmezgļos metastāzes neatrod.

Sargātājlimfmezglus klasificē šadi:

$pN_{x\ sn}$ – sargātājlimfmezgls nav konstatēts; $pN_{0\ sn}$ – sargātājlimfmezglā metastāzes netika atrastas; $pN_{1\ sn}$ – sargātājlimfmezglā konstatēts metastātisks bojājums.

Patomorfoloģiskai klasifikācijai var izmantot vairāk nekā vienu sargātājlimfmezglu.

T_3 un T_4 simboli, tāpat kā N_{2b} un N_3 simboli, kā arī M (attālās metastāzes) darbā netiek atšifrētas (sk. klasifikāciju).

Slimnieču sadale pēc T simbola un vēža procesa stadijas (abās grupās) parādīta 2. un 3. tabulā.

2. tabula. Primāra audzēja process pētīto slimnieču grupās (T simboli)

Audzēja lielums (T simbols)	Pētāmā grupa (pacienšu skaits)	%	Kontroles grupa (pacienšu skaits)	%
T_{1a} (< 5 mm)	11	12,4	2	2,3
T_{1b} (6 – 10 mm)	51	57,3	20	23,0
T_{1c} (11 – 20 mm)	25	28,1	36	41,4
T_2 (21 – 50 mm)	2	2,2	29	33,3
Kopā	89	100	87	100

3. tabula. Slimnieču sadalījums pēc krūts vēža stadijas

KV stadija	Pētāmā grupa (pacienšu skaits)	%	Kontroles grupa (pacienšu skaits)	%
0 <i>in situ</i>	8	9,0	1	1,2
I	69	77,5	42	48,3
IIa	11	12,4	33	37,9
IIb	1	1,1	11	12,6
Kopā	89	100	87	100

Pētījuma un izmeklēšanas metodes

Daži slimnieču klīniskās izmeklēšanas aspekti

Pirmsoperācijas etapā klīniskajā daļā ietverti šādi izmeklējumi:

- audzēja lieluma noteikšana, krūts dziedera bojājuma un audzēja procesa pakāpe;
- reģionārā limfātiskā aparāta izmeklēšanas;
- ļaundabīgā procesa morfoloģiska apstiprināšana.

Visām slimniecēm izdarīja mammogrāfiju, krūts dziedzeru un reģionāro limfas atceses zonu (aksilārais, subklavikulārais un supraklavikulārais kolektors) ultrasonoskopisku (USS) izmeklēšanu. Audzēja lielums (T) tika noteikts ultrasonoskopiski pirmsoperācijas etapā un kopā ar patohistologu precizēts operācijas laikā. Diagnozes morfoloģiskai verificēšanai 42 pamatgrupas slimniecēm izdarīja audzēja biopsiju ar tievu adatu (*FNAC – fine needle aspiration cytology*) un tai sekojošu citoloģisku izmeklēšanu, 24 slimniecēm – t.s. *core* biopsiju, to skaitā arī ultrasonoskopijas kontrolē, bet 23 slimniecēm veica diagnostisku sektorālu rezekciju jeb ekscīzijas biopsiju (*wide local excision*). Kontrolgrupā audzēja biopsiju (*FNAC*) izdarīja 29 slimniecēm, *core* biopsiju – 17 slimniecēm, bet ekscīzijas biopsiju – 41 slimnieci.

Ja pēc ultrasonoskopijas datiem metastāžu pazīmes konstatētas aksilārajos limfmezglos, tad tika izdarīta diagnostiska punkcija. Ja limfmezgla metastātisks bojājums apstiprinājās, slimniece tika izslēgta no pētāmās grupas, tomēr viņai noteikta slimības stadija un izstrādāts individuāls ārstēšanas plāns. Pēc tam pamatgrupas slimniecēm izmeklēja sargātājlimfmezglu, bet kontroles grupas slimniecēm veica orgānsaudzējošu operāciju (radikālu sektorālu rezekciju vai kvadrantektomiju) ar aksilāro limfmezglu disekciju.

Histoloģiskajā izmeklēšanā noteica audzēja uzbūvi, diferenciacijas pakāpi, steroīdo hormonu receptoru (estrogēna un progesterona) līmeni, limfovaskulārās invāzijas (LVI) pakāpi un *HER2/neu* gēna receptora ekspresiju.

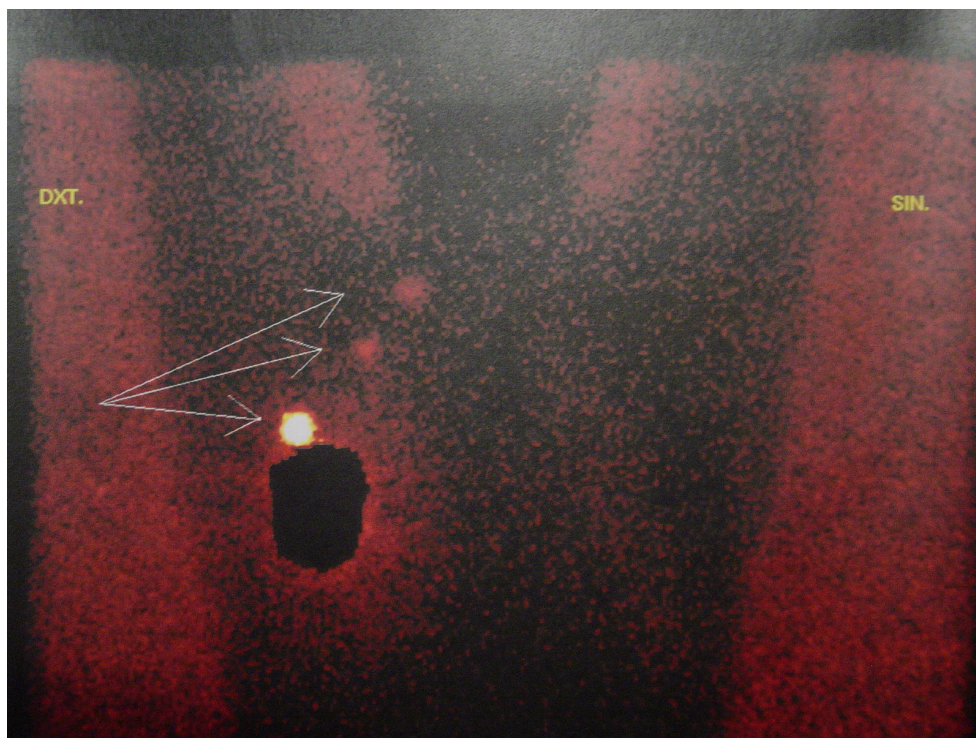
Sargātājlimfmezgla izmeklēšanas metode

Lai noteiktu sargātājlimfmezglus, esošos limfas atteces un iespējamās limfogēnās metastazēšanās ceļus, izmantojam radioizotopiskās un vizuālās kontrastēšanas metodes. Radionuklīdajā (izotopu asociētajā) metodē kā limfotropisks radioizotops tika izmantots *Nannocol* (*Amersham, Belgium*), ko iezīmējam ar radioaktīvo modificēto tehnēciju ^{99m}Tc (60-80 MBq). 27 slimniecēm divas stundas pirms operācijas peritumorāli četros punktos apm. 1 cm no palpējamā audzēja tika ievadīts 0,5-1,0 ml *ex tempore* pagatavots radiokoloīds, 39 slimniecēm – to ievadījām periareolāri (3-4 punktos zem areolas ādas, resp. *plexus Sappey*), bet 23 slimniecēm – zemādā pēcoperācijas (diagnostiskās rezekcijas) sarētojumā projekcijā. Pēc 60–90 minūtēm slimniecēm izdarīja dinamisku limfoscintigrāfiju gamma kamerā *Millennium VG* (*General Electric, USA*) (6.att.).

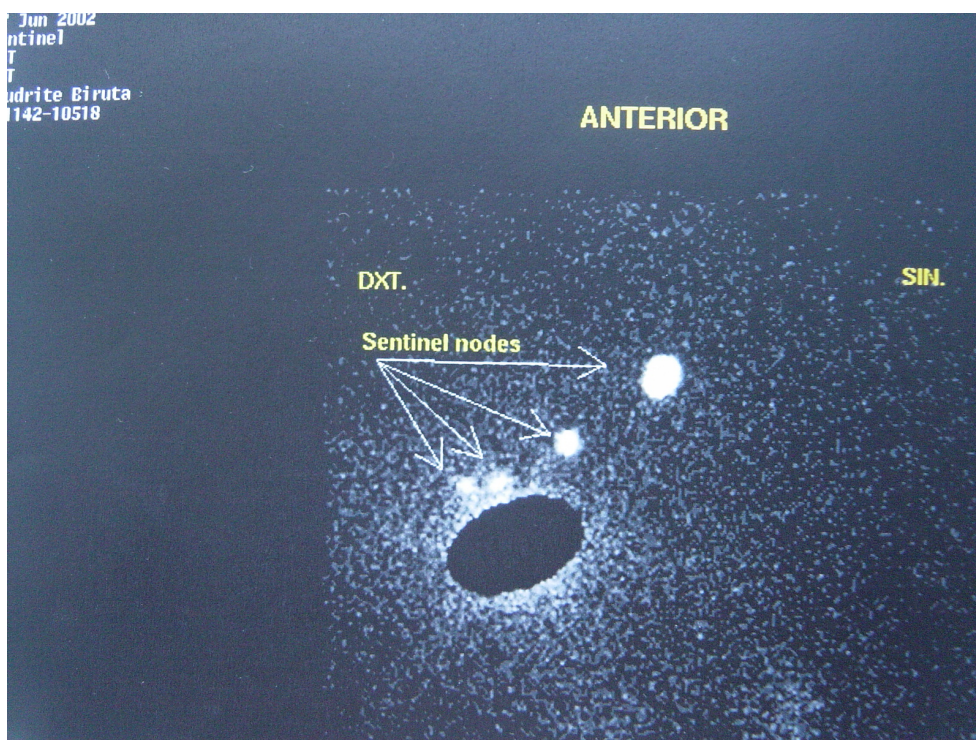


6. attēls. Gamma kamera Millennium VG

Limfoscintigrammā iezīmējās radioizotopa uzkrāšanas perēklis gan injekcijas vietā, gan arī sargātājlimfmezglu vietās (7.att.). Bet tam limfoscintigrammās redzami arī limfas atteces ceļi un to variabilitāte (8.att.).



7. attēls. Limfoscintigramma 60 min pēc radioizotopa injekcijas



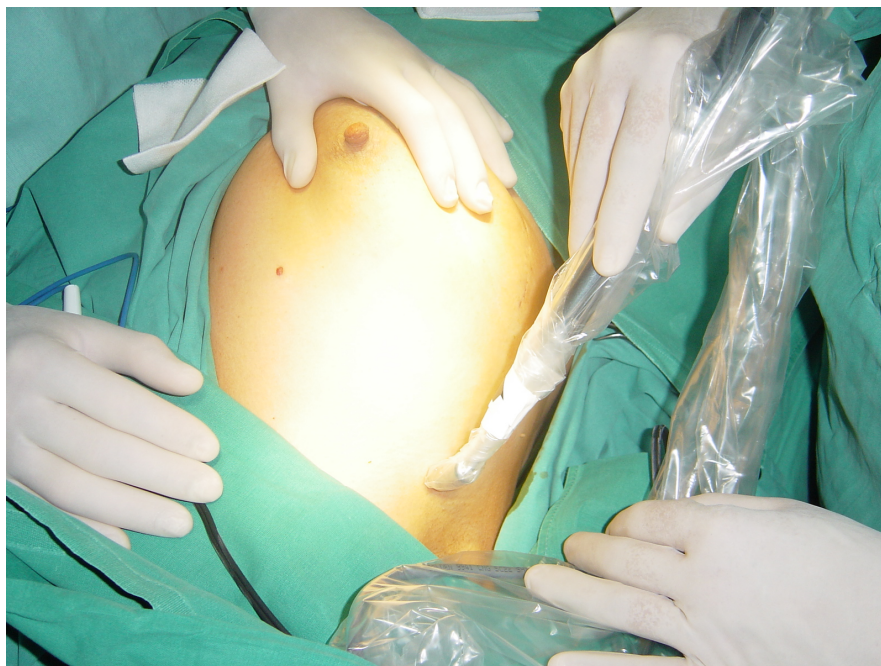
8. attēls. Limfas atteces variabilitāte

Sargātājlimfmezglu atklāšanai operācijas laikā tika izmantots portatīvs gamma detektors *Navigator GPS* (RMD Instruments, LLC, USA) (9.att.).



9. attēls. *Navigator GPS* ar zondi intraoperatīvai SLM atklāšanai

Sargātājlimfmezglam (mezgliem) raksturīga ir palielināta radioizotopa uzkrāšana: rodas intensīvs skaņas signāls un uz gamma detektora ekrāna parādās liels impulsu daudzums sekundē. Vislielākās gamma aktivitātes vieta (*hot spot*) aksilārā rajona ādā tika marķēta un tajā izdarīts griezumus. Jāatzīmē, ka gamma daļiņu koncentrācija SLM projekcijas vietā (10.att.) nebija mazāka par vienu desmitdaļu no radioizotopu koncentrācijas injekcijas ievadīšanas vietā.



10. attēls. Sargātājlimfmezgla projekcijas precizēšana operācijas laikā

Visām 89 slimniececēm papildus intraoperatīvai krāsas SLM vizualizācijai tika izmantota zilā krāsveila (daļiņu lielums 80 nm) *Patentblau V (Guerbet, GmbH)*, kuru 23 slimniececēm desmit minūtes pirms operācijas ievadīja peritumorāli, bet 66 slimniececēm – periareolāri pa 1,0 ml četros punktos. Sargātājlimfmezgli un pievadošie limfvadi (dažreiz arī limfas kolektori) iekrāsojās zilā krāsā un kļuva labi redzami operācijas laikā (11.att.), kas atviegloja to vizualizāciju un izņemšanu.



11. attēls. Sargātājlimfmezgla vizualizācija ar zilo krāsvielu un tā izņemšana

Atklātos un izoperētos sargātājlimfmezglos ārpus operācijas rētas izmeklēja ar gamma detektoru (*ex vivo*), lai pārlicinātos, vai tie aktīvi uzkrāj radioizotopu. Operācijas lauku pēc SLM izņemšanas izmeklēja ar detektoru, lai kontrolētu veiktās operācijas adekvātumu (*local control*). Jāatzīmē, ka radiofarmpreparāta uzkrāšanās intensitātei sargātājlimfmezglos jābūt trīs un vairāk reižu lielākai, nekā tā uzkrāšanai citos izmeklējamā rajonā limfmezglos un apkārtējos audos. Tikai šādos gadījumos limfmezgli tika vērtēti kā sargātājlimfmezgli.

Izoperētie sargātājlimfmezgli (12.att.) tika steidzami (*cito!*) histoloģiski izmeklēti. Mikropreparātus gatavoja pēc auksta griezumā (*frozen section*) principa, krāsoja ar hematoksilīnu un eozīnu (*H&E*). No viena limfmezgla tika gatavoti vismaz 10 griezumumi. Ja limfmezglā metastāzes nekonstatēja, brūci pa slāņiem aizsuva, drenēja (13.att.) ar aktīvās aspirācijas sistēmu (pēc indikācijām). Ar to operatīvā iejaukšanās beidzās.



12. attēls. Ar zilo kontrastvielu krāsots sargātājlimfmezgls

Ja sargātājlimfmezglos konstatēja metastāzes, slimniecēm izdarīja standarta aksilāro limfmezglu disekciju un izoperēja visu trīs limfas kolektora līmeņu limfmezglus. Ja SLM atrada mikrometastāzes, tad daļai slimnieču, izmantojot immūnhistoķīmisko (IHĶ) metodi, limfmezglu disekciju izdarīja pēc nedēļas. Limfmezglu disekcijā kopā ar audiem izņemtie limfmezgli tika izmeklēti atsevišķi. Tika salīdzināti SLM un pārējo limfmezglu izmeklēšanas rezultāti.

Par īsteni pozitīvu uzskatīja rezultātu, ja sargātājlimfmezglā atrada vēža metastāzes. Bet par īsteni negatīviem uzskatīja gadījumus, kad nedz sargātājlimfmezglos, nedz citos limfmezglos metastāzes neatrada. Kā viltus negatīvus rezultātus novērtēja gadījumus, kad sargātājlimfmezglos metastāzes neatrada, bet tās atrada citos paduses limfmezglos.

Kontroles grupas slimniecēm izdarīja orgānsaudzējošas operācijas radikālas sektorālas rezekcijas vai kvadrantektomijas apjomā ar standartveida aksilāro limfmezglu disekciju. No aksilāro audu makropreparāta izdalītie limfmezgli tika marķēti un morfoloģiski izmeklēti. Pēc tam iegūtos rezultātus analizēja un salīdzināja ar pamatgrupas slimnieču datiem.

Sargātājlimfmezglu izmeklēšanas metodi kā diagnostikas testa (jutības, specifiskuma un t.s. pareizuma) kalkulācijas kritēriju tika izmantota dažu autoru [225] piedāvātā formula χ^2 (*Chi-Square*).

Izdarīto orgānsaudzējošo operāciju metodes

Orgānsaudzējošas operācijas (radikāla sektorālā rezekcija un krūts dziedera kvadrantektomija), kas izdarītas krūts vēža slimniecēm agrīnās stadijās, metodiski maz atšķiras no vispārpieņemtām standartoperācijām, kurās tiek izņemts krūts dziedera sektors (kvadrants) vienā blokā ar aksilāriem, subklavikulāriem un subskapulāriem audiem kopā ar tojos ieslēgtiem limfmezgliem I, II un III līmenī pēc *Berg* [226]. Lai pārskatāmāk parādītu attiecību starp sargātājlimfmezgla biopsiju un orgānsaudzējošo krūts dziedera operāciju, dažiem **operācijas etapiem** jāpievērš uzmanība.

Ja audzējs lokalizējās krūts **laterālajos kvadrantos** (C50.4 vai C50.5), tad:

1. Atkāpjoties ne mazāk kā par 3 cm no audzēja palpējamās malas, ar diviem pusovāliem griezumiem radiālā virzienā pārgriež ādu un to virs krūts dziedera atpreparē uz sāniem.

2. No krūts dziedera audiem izdala sektoru (kvadrantu), kas ietver audzēja mezglu un vizuāli neizmainītos audus no 3 līdz 5 cm uz abām pusēm no audzēja malām. Šo sektoru (kvadrantu) izoperē, ietverot visus krūts dziedera audus līdz *m. pectoralis major* fascijai, to ietverot.

3. Ja jāizdara aksilāro limfmezglu disekcija, ādas griezumu turpina gar *m. pectoralis major* ārējo malu aksilārā rajona virzienā. Muskuļa malu atbrīvo, muskuli ar neasu āķi atbīda uz priekšu un mediāli un izņem interpektorālā rajona audus.

4. Tāpat kā mastektomijā izdala aksilāros, subskapulāros un subklavikulāros audus blokā ar tajos ieslēgtajiem reģionāriem limfmezgliem, saglabājot lielo un mazo krūšu muskuli.

5. Aksilāros, subklavikulāros un subskapulāros audus izdala vienā preparātā kopā ar krūts dziedera sektoru (kvadrantu). Pēc asiņošanas apturēšanas, rētu izskalo ar sterilu fizioloģisko šķīdumu un 7 – 8 dienas drenē ar aktīvo aspirāciju.

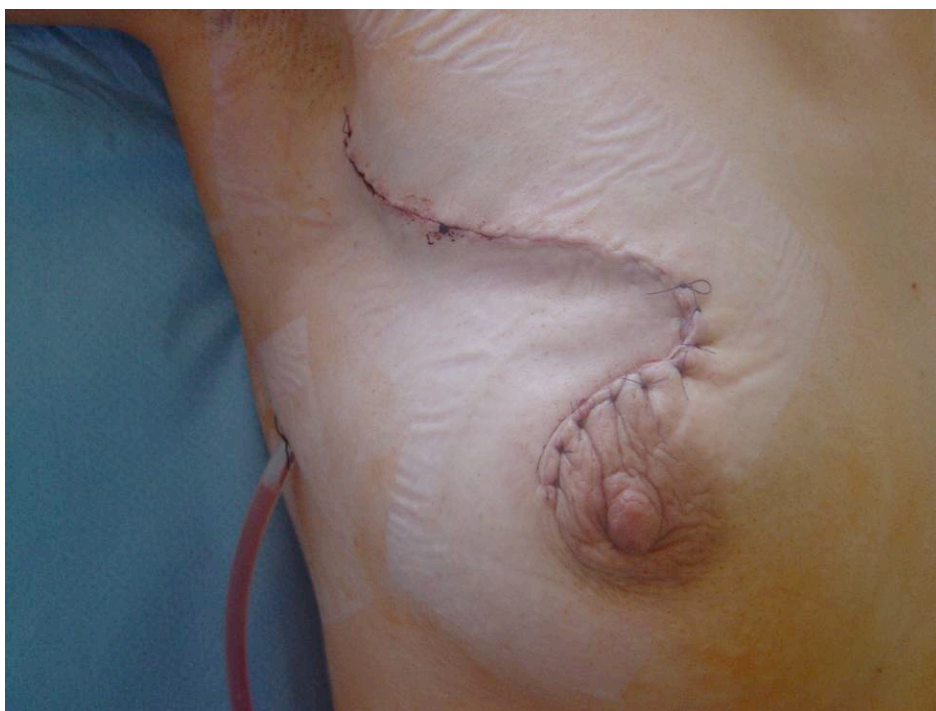
Ja krūts dziedera audu sektors ar audzēju tika izdalīts atsevišķi, lai veiktu steidzamu histoloģisku izmeklēšanu un diagnozes verificēšanu, tad nepieciešamības gadījumā, tika papildus izgriezts audu bloks visā krūts dziedera biezumā kopā ar lielā krūšu muskuļa

fasciju. Pēc tam griezumam turpinājā līdz paduses bedrei, lai izdarītu limfmezglu disekciju ar audzēju vienā blokā (*en bloc*).

Ja audzējs lokalizējās krūts dziedzerā **mediālajos kvadrantos** (C50.2 vai C50.3), tad radikāla rezekcija (kvadrantektomija) un limfmezglu disekcija tika izdarīta ar diviem griezumiem pēc analogiskas metodes.

Visos gadījumos pēc operatīvās iejaukšanās krūts dziedzerā audos obligāti tika izdarīta steidzama rezekcijas malu histoloģiska izmeklēšana. Ja griezuma līnijā atrod ļaundabīgus elementus, jāizdara krūts rerezekcija vai mastektomija.

Daļai slimnieču ar nelieliem krūts dziedzeriem pēc sektorālās rezekcijas vai kvadrantektomijas kosmētiskā defekta mazināšanai modelēja krūts dziedzeri (onkoplastiskā ķirurģija), pārbīdot pašas slimnieces audus (*S*, *B* un *W* plastika) [227] (13.att.).



13. attēls. Slimniece, kurai veikta *S* veida plastika

Visas krūts ķirurģijas komplikācijas neatkarīgi no operācijas tipa sadalītas agrīnās (tādas, kas radās 30 dienu laikā pēc operācijas) un vēlīnās (tādas, kas radās vēlāk par 30

dienām). Agrīnu pēcoperācijas rezultātu un komplikāciju izvērtēšanai slimnieku ambulatorā apskate veikta trīs mēnešus pēc operācijas.

Krūts vēža slimnieču adjuvantā ārstēšana un novērošana

Pēc orgānsaudzējošām operācijām KV agrīno stadiju gadījumā, arī tad, ja izmantoja sargātājlimfmezgla izmeklēšanas metodi, tika ordinēta adjuvanta staru terapija [228]. Šādā gadījumā galvenais pēcoperācijas apstarojuma uzdevums bija lokālo recidīvu skaita samazināšana. Staru terapijas iedarbības zonā tika ietverts krūts dziedzeris un audzēja gultne. Vienreizēja deva (VD) perēklī – 2Gy – lietota 5 reizes nedēļā; kopēja deva (KD) ir 50 Gy. Krūts staru terapijai izmantots gamma ierīce līnijaātrinātājs *Clinac 2100C (Varian® Medical System, USA)*.

Ja aksilārajos limfmezglos bija konstatētas metastāzes, apstarojuma zonā ietvēra arī aksilāro rajonu. Nelabvēlīgu morfoloģisku pazīmju gadījumā apstarojuma zona ietvēra arī limfas kolektorus virs atslēgkaula un zem tā. KV mediālās lokalizācijas gadījumā obligāti nepieciešama parasternālās zonas distances gamma terapija. Reģionāros limfas kolektorus apstaroja ar 46 Gy lielu KD. Adjuvanto staru terapiju uzsāka 4 – 5 nedēļas pēc operācijas.

Nelabvēlīgo prognostisko faktoru gadījumā, kā arī jaunām menstruējošām slimniecēm, izmanto sešus kursus adjuvantās ķīmijterapijas, lietojot *CMF*, *CAF* vai shēmas ar taksāniem. Menopauzālas grupas slimniecēm ar pozitīviem steroīdu receptoriem audzējā izmantoja hormonterapiju ar tamoksifēnu. Reproductīvā vecuma slimniecēm (atkarībā no indikācijām) pēc olnīcu funkcijas izslēgšanas (ovariektomija, staru vai ķīmiskā kastrācija) ordinēja hormonterapiju.

Pēc ķirurģiskās ārstēšanas slimnieču uzraudzība un kontrole tika turpināta ambulatori LOC poliklīnikā. Pēcoperācijas komplikāciju gadījumā slimnieci uzraudzīja līdz izārstēšanai. Turpmāka slimnieču pārbaude veikta pēc onkoloģisko slimnieku novērošanas standartiem piecu gadu laikā.

Vēlīnu rezultātu vērtēšana veikta laikā no 2005. gada jūnija līdz 2009. gada decembrim, intervējot pacientes katras vizītes laikā. Slimniecēm, izrakstoties no stacionāra, tika lūgts steidzami informēt operējošo ķirurgu vai poliklīnikas ārstu par jebkuriem sarežģījumiem, kas saistīti ar operāciju vai vēža procesa norisi.

Primārais pētījuma mērķis ir noteikt bezrecidīvu dzīvildzes (*disease-free survival – DFS*) atšķirību dažādās pētījuma grupās atkarībā no dažādiem prognostiskiem faktoriem un

veiktās operācijas. *DFS* tiek definēta kā laiks no operācijas līdz brīdim, kad atklāta un dokumentēta audzēja progresija (lokāls recidīvs vai attālas metastāzes). *DFS* nevis kopējā dzīvildze (*overall survival - OS*) kā primārais pētījuma mērķis izvēlēta divu iemeslu dēļ. Pirmkārt, *DFS* ir uzskatāma par surogātmarķieri *OS* krūts vēža slimniecēm, jo nāves iemesls vienmēr ir vēža procesa progresija. Otrkārt, audzēja progresijas laikā vairākums pacienšu saņem ķīmijterapiju, līdz ar to ir grūtāk izvērtēt tieši primārās ārstēšanas, arī ķirurģiskās operācijas, ietekmi uz kopējo dzīvildzi.

Sekundārais pētījuma mērķis ir noteikt kopējās dzīvildzes atšķirību dažādu grupu pacientēm, atkarībā no dažādiem prognostiskiem faktoriem un saņemtās ārstēšanas.

Visa informācija pār slimnieču datiem un novērošanas laika (komplīkācijas, lokāls recidīvs, vēža procesa progresija, stāvoklis piecu gadu laikā) tika saņemta no LOC arhīva stacionāra kartēm un ambulatorām kartēm poliklīnikā, turklāt apkopota elektronisko tabulu veidā *MS Access Office 2003 (Windows® Microsoft, Inc, USA)* programmas datu bāzē.

Datu statistiskā apstrāde

Tā veikta šādi:

- aprakstošajā statistikā noteikta pazīmes minimālā, maksimālā un vidējā vērtība, kā arī standartnovirze;
- pāru korelācijas analīze (*Pearson* korelācija, *Spearman's* tests), ar kuru noteica p vērtību un korelācijas koeficientu r ;
- mainīgo salīdzinājums apakšgrupās, ar t -kritēriju vai viena faktora dispersijas analīzi (*ANOVA*);
- statistisko nulles hipotēžu pārbaude, izmantojot *Mann-Whitney U*-testu un *Kruskal-Wallis H*-kritēriju neatkarīgai izlasei;
- testa diagnostiskās vērtības pārbaude, izmantojot *Fisher's exact* testu;
- lokālo recidīvu biežuma un dzīvildzes analīze, izmantojot Kaplana-Meijera metodi (*Kaplan-Meier product-limit method*) dažām pētāmo grupu slimniecēm.

Kvantitatīvie mainīgie tika aprakstīti ar aritmētisko vidējo un standarta deviāciju, izņemot gadījumus, kad to sadalījums krasi atšķīrās no normālā; tad tika aprēķināta mediānā vērtība un standartklūda vai starpkvartiļu intervāls. Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie tika raksturoti ar procentuālo proporciju. Mainīgie, kuru dispersija krasi atšķīrās no normālās (vērtējot ar histogrammām *Kolmogorov-Smirnov* testu), tika transformēti, tuvinot dispersiju normālai, un turpmākajos aprēķinos tika izmantotas tikai transformētās vērtības.

Atbilstoši vispārpieņemtiem principiem p vērtība $0,05$ tika uzskatīta par divpusējo testu statistiskās ticamības sliekšni.

Datu statistiskajai apstrādei tika izmantotas licencētas *MedCalc*[®] 11.0 versija (*MedCalc Software, Mariakerke, Belgium*) un *PASW*[®] (*Predictive Analysis SoftWare*) for Mac OS 18.0 versija (*SPSS*[®] Inc., an IBM, Chicago, Illinois, USA) programmatūras. Izdzīvotību funkciju kalkulācijām un grafiskai attēlošanai tika izmantota licencēta pakete *Prism*[®] for Mac OS X Leopard 5.0c versija (*GraphPad Prism, San Diego, Inc., USA*).

REZULTĀTI

Aprakstošā statistika

89 krūts vēža (KV) slimniecēm pētīti sargātājlimfmezgli (SLM). Iegūtie rezultāti salīdzināti ar 87 kontrolgrupas slimnieču datiem. Vispirms tika analizēti slimnieču antropometriskie dati.

Pacienšu vecums

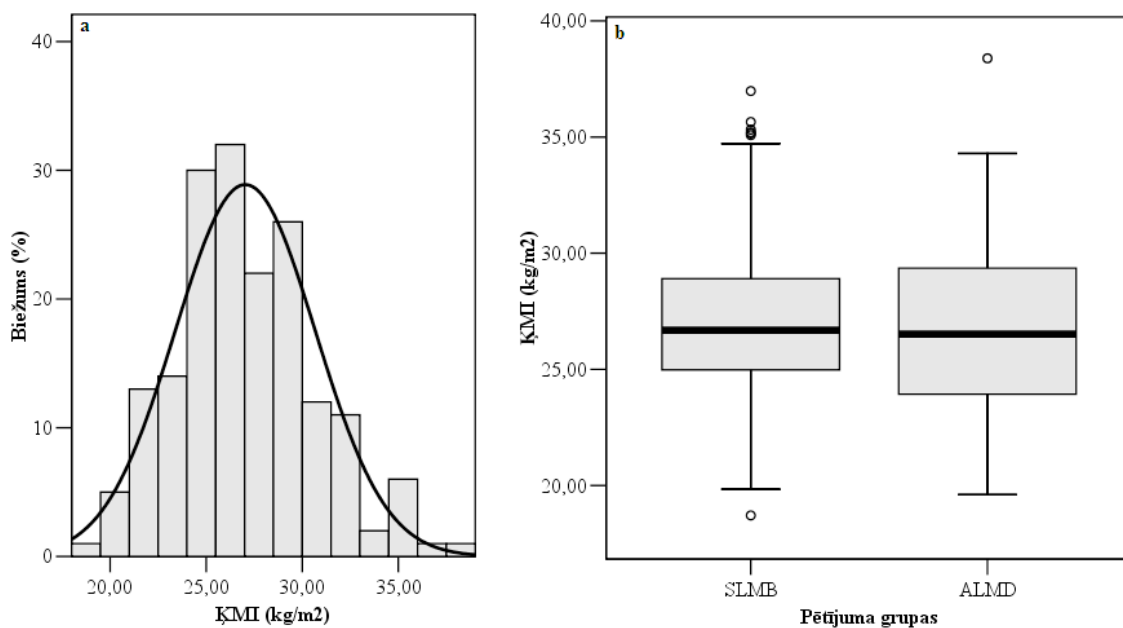
Abu grupu slimnieces bija vecumā no 26 līdz 79 gadiem (vidējais vecums - $54,84 \pm 11,72$ gadi TI95% ar standartklūdu 0,891). Visvairāk (56,8%) slimnieču bija 42–65 gadu vecumā un menopauzē – 63,1% (14.att.). Vidējais vecums pētāmā grupā bija $55,74 \pm 11,55$ gadi, bet kontrolgrupā - $53,92 \pm 11,90$ gadi un veicot Levena *t*-testu neatkarīgai izlasei ($F=0,452$ Sig.=0,502) statistiski neatšķirās abās slimnieču grupās.



14. attēls. Slimnieču vecums kopējā histogrammā (a) un sadale grupās (b)

Ķermeņa masas indekss

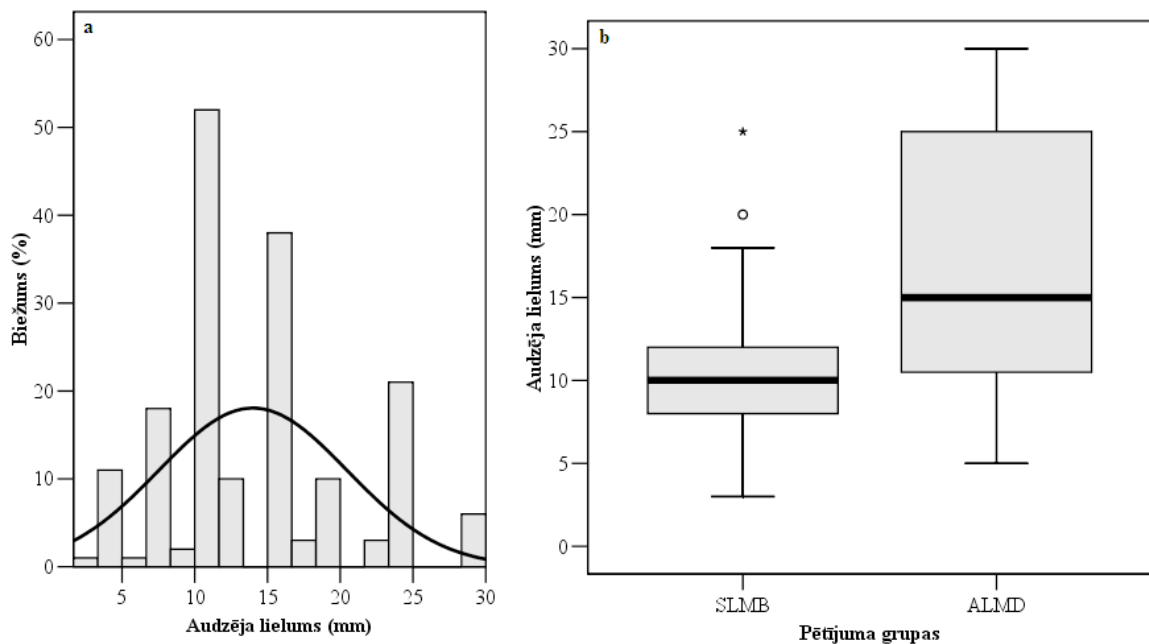
Pētījumā novērtēts slimnieču augums centimetros un ķermeņa masa; abās grupās (15.att.) aprēķināts ķermeņa masas indekss (ĶMI). ĶMI svārstījās no 18,71 kg/m² līdz 38,39 kg/m², ar vidējo vērtību 27,03 ± 3,64 kg/m² (TI95% ar standartklūdu 0,275).



15. attēls. Slimnieču ķermeņa masas indekss kopējā histogrammā (a) un sadale grupās (b).

Audzēja lielums

Audzēja lielums abās slimnieču grupās svārstījās no 3,0 mm līdz 30,0 mm diapazonā (16.att.). Vidējais audzēja lielums bija 13,99±6,479 mm (TI95% ar standartklūdu 0,488). Pētāmās grupas slimniecēm audzējs bija 10,6 mm liels (mediāna 9,80 – 11,38 mm, $p=0,0008$), bet kontroles grupas slimniecēm – 17,4 mm liels (mediāna 16,0 – 18,9 mm, $p=0,1246$). Vērtējot audzēju pēc lieluma (T), pārsvarā prevalē līdz 2 cm lieli veidojumi (T_{1a}, T_{1b}, T_{1c}), t.i. audzēji pirmajā stadijā (2.tab.).



16. attēls. Audzēja lielums kopējā histogrammā (a) un tā sadale grupās(b).

Sargātājlīmfmegzļu biopsija (SLMB) un izmeklēšana veikta 89 KV slimniecēm (4.tab.) vecumā no 26 līdz 78 gadiem (14.att.).

Audzējs kreisajā krūtī bija 41 (46,1%) slimniecei, bet labajā – 48 (53,9%) slimniecei. Visbiežāk audzējs lokalizējās laterālajā kvadrantā (80,9%): augšējā laterālajā (C50.4) – 61 slimniecei (68,5%) un apakšējā laterālajā (C50.5) – 11 slimniecei (12,4%). 9 (10,1%) slimniecei tas lokalizējās augšējā mediālajā (C50.2) kvadrantā, 4 (4,5%) – apakšējā mediālajā (C50.3) kvadrantā, 4 slimniecei (4,5%) – krūts centrālajā daļā (C50.1).

Pēc patohistologa galīgā slēdziena, vidējais audzēja lielums bija 10,6 mm (16.att.). Tātad dotajā pētījumā 62 (69,7%) sievietēm audzējs visbiežāk bija līdz 1 cm liels (T_{1a} un T_{1b}). Nevienai no šīm slimniecei aksilārie limfmegzļi nebija palpējami un ultrasonoskopiski novērtēti kā negatīvi (N₀).

4.tabula. Pētāmās un kontroles grupas klīniskā materiāla vispārīgais raksturojums

	Pētāmā grupa (n = 89)			Kontroles grupa (n = 87)			<i>p</i>
	n	%	TI 95%	n	%	TI 95%	
Vecums (gadi)	55,7			53,9			0,372
Audzēja lokalizācija krūtī							
	labajā	48	53,9	51	58,6		<i>ns</i>
	kreisajā	41	46,1	36	41,4		
Audzēja lokalizācija krūts kvadrantos							<i>ns</i>
	centrālais (C50.1)	4	4,5	-			
	augšējais iekšējais (C50.2)	9	10,1	16	18,4		
	apakšējais iekšējais (C50.3)	4	4,5	-			
	augšējais ārējais (C50.4)	61	68,5	63	72,4		
	apakšējais ārējais (C50.5)	11	12,4	8	9,2		
Audzēja lielums (mm)		10,6	9,80-11,38	17,4	16,0-18,91		0,001
	T _{1a}	11	12,4	2	2,3		
	T _{1b}	51	57,3	20	23,0		
	T _{1c}	25	28,1	36	41,4		
	T ₂	2	2,2	29	33,3		0,07
Izmeklēto limfmezglu skaits	kopā	620		908			0,001
	Me	12,1	11-14	10,4	7-15		
	SLM	195					
	Me	2,2	1-3				
Metastātisko limfmezglu skaits		18		58			0,05
Operāciju tips							
	radikālā sektorālā rezekcija	46		47			<i>ns</i>
	kvadrantektomija	43		40			

Lai pirmsoperācijas etapā konstatētu SLM, pēc diagnozes morfoloģiskas verifikācijas izmantotas divas savstarpēji papildinošas metodes – radioizotopu un vizuālā metode.

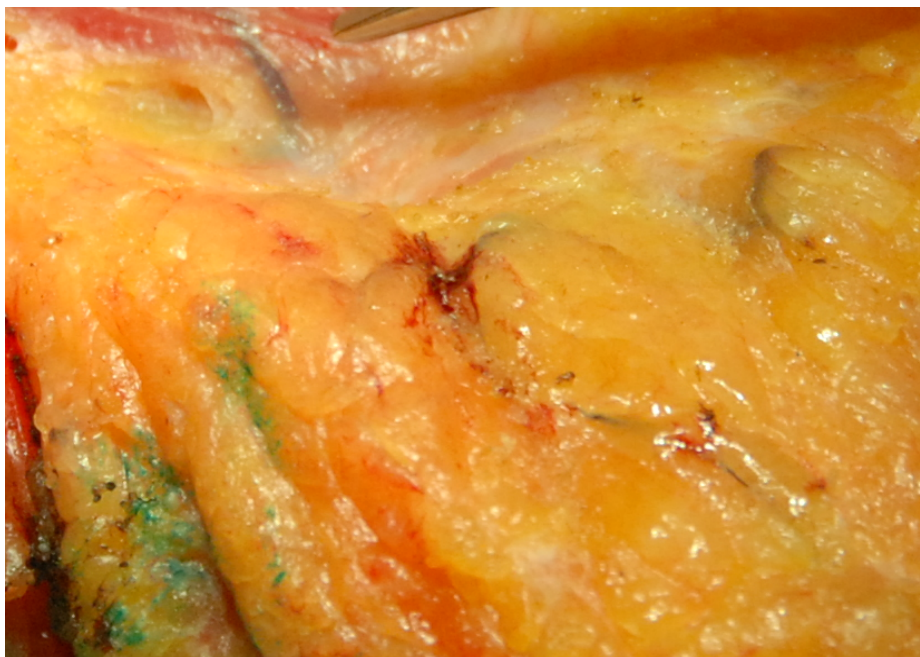
Izmeklējamās grupas slimniecēm, kam izdarīja SLMB, pēc radiokoloidālā preparāta ievadīšanas (dinamiskā limfoscintigrāfija), 27 (30,3%) gadījumos scintigrammās novēroja preparāta uzkrāšanos injekcijas vietās, 39 (43,8%) slimniecēm – periareolāri, bet 23 (25,9%)

slimniecēm – pēcoperācijas rētas apvidū. Vienlaikus tika reģistrēti izotopa uzkrājuma pērkļi, kas atbilda sargātājlimfmezgliem un reģionārajiem limfas atteces ceļiem. Visbiežāk – 58 (65,2%) slimniecēm – limfoscintigrammā varēja vizualizēt divus sargātājlimfmezglus (7.un 8.att.).

Četrām (23,5%) slimniecēm no 17 pacientēm, kurām audzējs lokalizējās mediāli un centrāli, konstatēja izotopa uzkrājumus gan aksilārā rajona SLM, gan parasternālajā zonā. Šie limfmezgli tika novērtēti kā sargātājlimfmezgli.

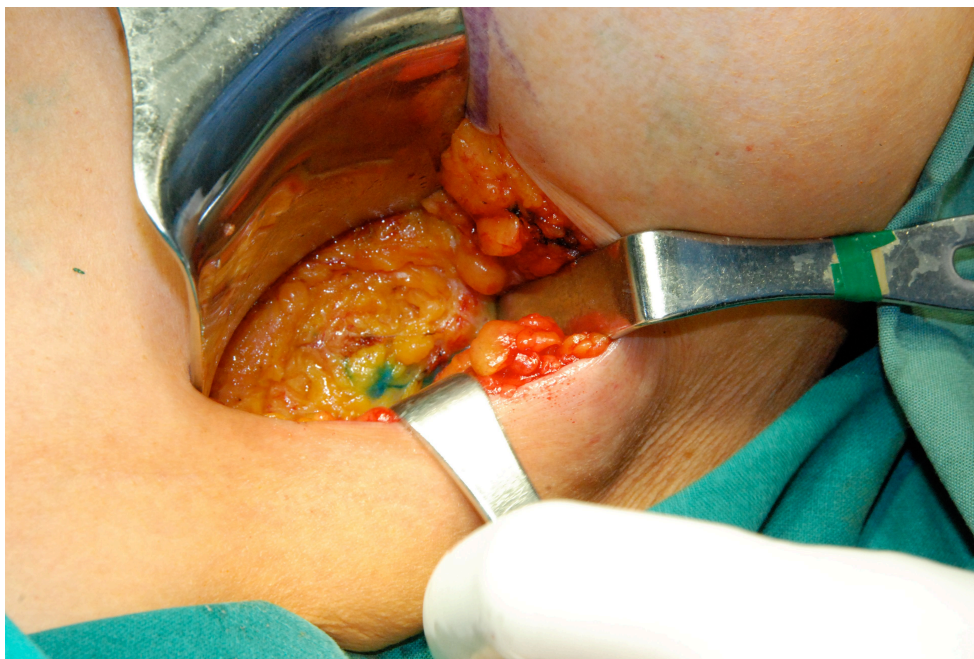
Visām 89 slimniecēm papildu SLM krāsainai vizualizācijai operācijas laikā tika izmantota limfotropiska krāsviela – peritumorāli 23 (25,8%), bet periareolāri 66 (74,2%) slimniecēm. Operācijas laikā labi iekrāsoti zilā krāsā sargātājlimfmezgli atrasti 78 (87,6%) slimniecēm, daļēji iekrāsoti – 7 (7,9%) slimniecēm un neiekrāsoti – četrām (4,5%) slimniecēm. 86 (96,6%) slimniecēm vizuāli varēja noteikt aferentus, limfmezglu virzienā ejošus, limfvadus (17.att.).

Jāatzīmē, ka limfātisko kolektoru krāsojums, kas tika konstatēts aksilārajā limfmezglu disekcijā, praktiski visām slimniecēm saglabājas līdz pat operācijas beigām. Sešām slimniecēm, kam ekscīzijas biopsiju izdarīja agrāk, krāsviela uzkrājās (17.att.) ap operācijas rētu (preparāta difūzija), bet limfātiskie kolektori krāsojās sliktāk. Iespējams, ka šīm slimniecēm pēc operācijas izmainījās limfas attece, kas vizuāli pēc limfmezgla iekrāsojuma bija novērojama 3 gadījumos. Turklāt 6 (6,7%) slimniecēm pēc iekrāsojuma tika konstatēta SLM izvietojuma variabilitāte; tomēr tie visi izvietojās paduses bedres galotnes virzienā, t.i., limfas atteces gaitā.



17. attēls. Nokrāsotie aferentie limfvadi un krāsvielas difūzija

Sargātājlimfmezgli aksilārajā rajonā tika atrasti visām 89 izmeklējamās grupas KV slimniecēm, izmantojot dubultās kontrastēšanas (radioizotopiskās un vizuālās) metodi. Pie tam 86 (96,6%) slimniecēm SLM uzkrāja radioizotopisko koloīdu, bet 85 (95,5%) – limfotropon krāsvielai. Izotopa uzkrāšanās intensitātes izmaiņas vai nepietiekamu limfmezglu iekrāsošanos novēroja 9 slimniecēm, kam agrāk bija izdarīta ekscīzijas biopsija vai krūts dziedzera sektorāla rezekcija diagnostiskās morfoloģiskās verifikācijas nolūkā. Tomēr nevienā gadījumā nebija konstatēts ne izotopa, ne krāsvielas krājuma trūkums. Navigatoram meklējot radioizotopu saturošos limfmezglus, nelielas grūtības radās četrām slimniecēm, kam audzējs lokalizējās paduses tuvumā arējā laterālajā kvadrantā. Šajos gadījumos preparāta radioaktīvā zona uzslāņojas SLM lokalizācijai (t.s. izgaismošanas efekts) un tikai limfmezglu iekrāsošanās zilā krāsā palīdzēja pareizi novērtēt to atrašanās vietu (18.att).



18. attēls. Labi nokrāsots sargātājlīmfmezgls aksilārajos taukaudos

Pavisam mūsu izmeklējumos konstatēti 195 sargātājlīmfmezgli jeb 1–3 SLM katrai slimniecei (vidēji – 2,2). No tiem 188 (96,4%) bija uzkrājuši radioizotopu, bet 186 (95,4%) SLM nokrāsojušies zilā krāsā. Disekcijas I līmenī pēc *Berg* SLM tika atklāti 87 (97,8%) slimniecei, bet tikai divām (2,2%) – uz I un II līmeņa disekcijas robežas. Izolēti II un III līmeņa SLM netika konstatēti nevienai slimniecei.

Atkarā no SLM morfoloģiskā novērtējuma, ņemot vērā arī audzēja lielumu, lokalizāciju un vairākus prognostiskus faktorus, tika veikta pētāmās grupas slimnieču rezultātu analīze:

- 33 slimniecei ar negatīviem sargātājlīmfmezgliem un aksilāro limfmezglu disekciju;
- 11 slimniecei ar metastāzēm sargātājlīmfmezglos un aksilāro limfmezglu disekciju;
- 45 slimniecei ar negatīviem sargātājlīmfmezgliem, kurām nebija veikta aksilāro limfmezglu disekcija.

Pētāmās grupas slimnieču analīze

Slimnieces ar negatīviem SLM un veiktu ALMD

Ņemot vērā vispārzināmo faktu, ka metastāžu biežums limfmezglos pieaug līdz ar audzēja lielumu, izmeklēšanas metodes pamatojumam jau pašā darba sākumā 33 (37.1%) slimniecēm (ar T_{1a} – 3, T_{1b} – 14, T_{1c} – 14 un T₂ – 2), kam netika atrastas metastāzes SLM, tika veikta standarta aksilārā limfmezglu disekcija, to kombinējot 15 slimniecēm ar radikālu sektorālu rezekciju, bet 18 – ar kvadrantektomiju (5.tab.).

Slimnieces bija vecumā no 26 līdz 78 gadiem. Vidējais vecums šajā apakšgrupā bija 54,03±11,83 gadi (t=26,21; p<0,0001). Vienpadsmit slimnieču (33,3%) bija reproduktīvajā vecumā, bet pārējas – 22 (66,7%) – menopauzē.

Divdesmit vienai slimniecei agrāk bija izdarīta diagnostiska krūts dziedera sektorāla rezekcija ar morfoloģisku vēža verifikāciju, pie tam SLM izmeklēšana tika atlikta uz 1 – 3 nedēļām. Divdesmit vienai slimniecei audzējs lokalizējas laterālajos kvadrantos: augšējā laterālajā (C50.4) – 16 slimniecēm (T_{1b} – 6, T_{1c} – 10), bet apakšējā laterālajā (C50.5) – 5 slimniecēm (T_{1b} – 2, T_{1c} – 2, T₂ – 1). Šajā grupā desmit slimniecēm (T_{1a} – 2, T_{1b} – 5, T_{1c} – 2 un T₂ – 1) audzējs bija lokalizējies mediālajos kvadrantos (C50.2 – 8, C50.3 – 2), bet divām – (T_{1a} un T_{1b}) centrālajā krūts rajonā (C50.1). Tādā veidā no 17 pamatgrupas slimniecēm ar mediālo un centrālo audzēja procesa lokalizāciju, kur varēja gaidīt augstu limfas drenāžu un metastazēšanos II un III līmeņa limfas atceses limfmezglos, 12 izdarīta ALMD. Turklāt šās grupas slimniecēm pēc ALMD varēja adekvāti spriest par reģionālo limfmezglu stāvokli atkarībā no prognostiskiem faktoriem, kā arī no audzēja procesa lokalizācijas, audzēja lieluma, histoloģiskās uzbūves, diferenciacijas pakāpes, steroīdo hormonu receptoru ekspresijas u. tml. Iegūto datu analīze (5.tab.) parādīja, ka 22 (66,7%) slimniecēm bija dukstālā karcinoma, 8 (24,2%) slimniecēm – lobulārā, 3 (9,1%) slimniecēm – intraduktālā *in situ* tipa karcinoma.

5.tabula. Slimnieču iedalījums grupās un to klīniskais raksturojums (n=33) pēc negatīviem SLM, veiktās ALMD un audzēja lieluma (T)

	T _{1a}	T _{1b}	T _{1c}	T ₂	kopā	F	p*
Reproduktīvais vecums (gadi)						1,005	0,405
< 50		5	6		11		
> 50	3	9	8	2	22		
Audzēja lokalizācija kvadrantos						89,03	0,094
centrālais (C50.1)	1	1			2		
augšējais iekšējais (C50.2)	1	4	2	1	8		
apakšējais iekšējais (C50.3)	1	1			2		
augšējais ārējais (C50.4)		6	10		16		
apakšējais ārējais (C50.5)		2	2	1	5		
Operāciju tips						2,239	0,105
radikālā sektorāla rezekcija		9	6		15		
kvadrantektomija	3	4	9	2	18		
SLM skaits	6	30	33	5	74	t=15,51	0,001**
Limfmezglu skaits pēc ALMD	23	133	135	22	313	t=26,80	
Metastātisko limfmezglu skaits				1	1		
Audzēja histoloģija						1,079	0,374
duktāls <i>in situ</i>	1	1		1	3		
duktāls	1	9	11	1	22		
lobulārs	1	4	3		8		
Diferenciācijas pakape						0,316	0,814
G ₁		3	3		6		
G ₂	2	7	7	1	17		
G ₃	1	4	4	1	10		
ER/PgR statuss						2,458	0,083
negatīvs		10	5	1	16		
pozitīvs	3	4	9	1	17		
HER/neu statuss						2,515	0,078
negatīvs	2	1	5		8		
pārekspresija	1	13	9	2	25		
LVI						0,536	0,661
ir	1	7	9	1	17		
nav	2	7	5	1	16		

* Viena faktora dispersijas analīze (ANOVA)

** Vienas izlases t-kritērijs

Duktālais jeb vadu vēzis nedaudz biežāk tika konstatēts slimniecēm reproduktīvajā vecumā (9 no 12), bet menopauzē tas bija sastopams 12 slimniecēm no 21. Attiecīgi lobulārais jeb daiviņu vēzis bija sastopams 3 slimniecēm no 12 un 5 no 21. Vēzis *in situ* konstatēts trim menopauzāla vecuma slimniecēm. Slimniecēm ar T_{1a} lielu audzēju, vidējas pakāpes audzēja diferenciāciju (G₂) konstatējā 2 slimniecēm, zemas pakāpes (G₃) – vienai slimniecei. T_{1b} gadījumā augstas pakāpes diferencēts audzējs (G₁) konstatēts 3 slimniecēm no 14, vidējas pakāpes diferencēts vēzis (G₂) – 7, bet zemas pakāpes diferencēts audzējs (G₃) – 4 slimniecēm. T_{1c} liela audzēja gadījumā augsta diferenciācijas pakāpe (G₁) konstatēta trīs slimniecēm, vidēja (G₂) – 7, bet zema (G₃) – 4 slimniecēm no 14. Divām slimniecēm ar T₂ lielu audzēju vienai konstatēts zemas pakāpes diferencēts vēzis (G₃) un vidēji diferencēts vēzis (G₂) – arī vienai slimniecei. Augstā un vidējā pakāpē diferencēts vēzis visbiežāk bija sastopams gan sievietēm reproduktīvajā vecumā (7 no 12), gan menopauzē (16 no 21). Mazdiferencēts vēzis konstatēts četrām slimniecēm reproduktīvajā un septiņām slimniecēm menopauzālajā vecumā.

Pozitīvu estrogēnu un progesterona ekspresiju (ER/PR+) audzējos konstatējam 17 (51,5%) slimniecēm (T_{1a} – 3, T_{1b} – 4, T_{1c} – 9, T₂ – 1), no tām 5 no 12 slimniecēm reproduktīvajā vecumā un 12 no 21 – menopauzālajā vecumā. Receptornegatīvi audzēji konstatēti 16 (48,5%) slimniecēm (T_{1b} – 10, T_{1c} – 5, T₂ – 1): 6 no 12 reproduktīvajā vecumā, bet 10 no 21 slimnieces menopauzālajā vecumā.

Audzēju limfovaskulārā invāzija biežāk konstatēta šās grupas slimniecēm (17 pret 16); tā pieaug proporcionāli audzēja lieluma palielināšanai (T_{1a} – 1, T_{1b} – 7, T_{1c} – 9 un T₂ – 1). LVI biežums palielinās līdz ar slimnieces vecumu: no 4 slimniecēm reproduktīvajā vecumā līdz 15 menopauzālajā vecumā.

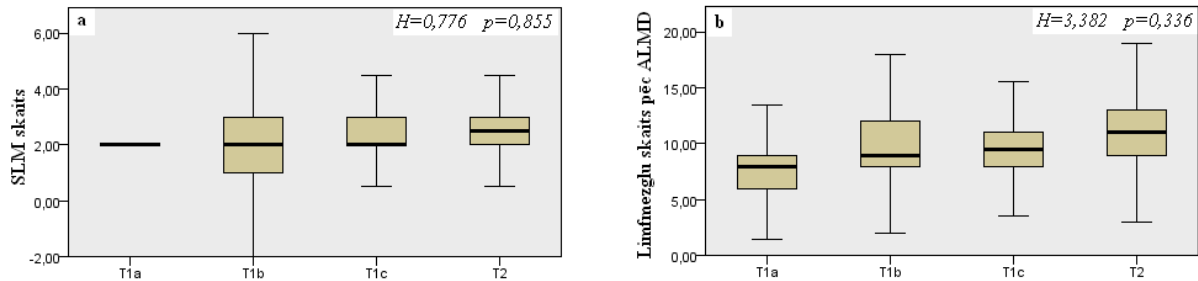
Izteikta *HER2/neu* receptora pārekspresija novērota 25 (75,8%) no 33 slimniecēm neatkarīgi no citiem faktoriem.

Kā redzams 5.tabulā, šajā slimnieču grupā konstatēti un izoperēti 74 sargātājlimfmezgli (katrā izmeklējumā vidēji 2,2±0,83), bet pēc limfmezglu disekcijas no aksilārajiem audiem izdalīti 313 limfmezgli (vidēji 9,5±2,03 vienai slimniecei $p=0,001$).

Kopumā, ieskaitot SLM, izmeklēti 387 limfmezgli (no 7 līdz 15 – vidēji $11,73 \pm 2,11$ vienai slimnieci).

Konstatētie sargātājlifmezgli (iekrāsotie un atklātie ar gamma detektoru) un pārējie limfmezgli (ko izdalīja limfmezglu disekcijās kopā ar audiem) tika histoloģiski izmeklēti ar sērijveida griezumumu metodi. Turklāt 7 slimniecēm reproduktīvajā periodā (26 – 44 gadi) limfmezgli tika izmeklēti arī ar immūnhistoķīmisko (IHĶ) metodi. 32 (96,9%) slimniecēm gan SLM, gan arī nesargātājlifmezglu morfoloģiskie izmeklējumi liecināja, ka visos izmeklējamajos limfas kolektoros metastātiski bojājumi netika atrasti (patiesi negatīvs rezultāts). Tātad šīm slimniecēm limfmezglu disekcijai bija tikai profilaktiska nozīme, bet iegūtie rezultāti apstiprināja metodes vērtību un veicināja darba turpināšanu. Tikai vienai (3,1%) slimnieci no 33 ar T₂ lielu audzēju un mediālo lokalizāciju (C50.2) negatīvi bija divi sargātājlifmezgli, bet vienā no 13 limfmezgliem morfoloģiski tika konstatēta dukālā vēža metastāzes II disekcijas līmenī. Tādējādi viltus negatīvs rezultāts tika konstatēts 3,1% pamatgrupas slimnieču ar t.s. negatīviem sargātājlifmezgliem. Šīm slimniecēm audzēja lielums (T₂) bija lielāks, nekā citām slimniecēm, turklāt viņām dukālā karcinoma bija lokalizēta mediāli, mazdiferencēts (G₃) audzējs, negatīva estrogēnu un progesterona receptoru ekspresija (ER/PgR-), kā arī izteikta LVI. Tātad šajā gadījumā tika konstatētas vairākas prognostiski nelabvēlīgas pazīmes, kas visdrīzāk arī veicināja metastazēšanos otrā limfātiskā kolektora līmenī, apejot pirmo limfas atteces līmeni.

Šās grupas slimniecēm (sadale pēc T simbola) tika veikta statistiskā analīze, lai noteiktu sakarību starp audzēja lielumu un izņemto limfmezglu daudzumu pēc SLMB un ALMD, izmantojot neparametriskus testus neatkarīgai izlasei. Par nulles hipotēzi (H_0) tika pieņemts fakts – izoperēto SLMB un ALMD laikā limfmezglu skaits nav atkarīgs no audzēja lieluma. Rezultātā tika apstiprināta nulles hipotēze ar divpusējo *Kruskal-Wallis* kritēriju (viena faktora dispersijas analīze), statistisko asimptotisko ticamību $p=0,855$ SLMB grupā (19a.att.), un $p=0,336$ ALMD grupā (19b.att.). Konstatēta tendence: pieaugot audzēja lielumam palielināts kopējais izņemto limfmezglu daudzums pēc standarta ALMD.



19. attēls. Audzēja lieluma (pT) un limfmezglu skaita sakarība pēc SLMB (a) un ALMD (b) (box-plots)

Tātad slimniecēm ar negatīviem SLM viesbiežāk bija sastopams vidēji un augsti diferencēts krūts dziedzeru vadu vēzis. Negatīvi estrogēna un progesterona receptori (ER/PgR–) biežāk sastopami slimniecēm reproduktīvā vecumā, turpretī LVI biežāk sastopama slimniecēm menopauzālā vecumā. Tika novērots, ka metastātiska bojājuma iespēja pārējos aksilārajos limfmezglos palielinājās proporcionāli audzēja lieluma pieaugumam.

Slimnieces, kurām bijušas metastāzes SLM un veikta ALMD

No 11 (12,4%) slimniecēm (6.tab.) piecām ar T_{1b} (audzēja lielums līdz 10 mm) un sešām ar T_{1c} (audzēja lielums: vienai – 12 mm, piecām – 15 mm) SLM tika konstatētas vēža metastāzes. 9 slimniecēm audzēja lokalizācija bija krūts dziedzerā augšējā laterālajā kvadrantā (C50.4), vienai apakšējā laterālajā kvadrantā (C50.5) un vēl vienai un augšējā mediālajā kvadrantā (C50.2).

6.tabula. Klīniskais raksturojums slimniecēm ar metastāzēm SLM (n=11)

	T _{1b}	T _{1c}	kopā	<i>p</i>
Vecums (gadi)				<i>ns</i>
< 50	3	2	5	
> 50	2	4	6	
Audzēja lokalizācija kvadrantos				
augšējais iekšējais (C50.2)		1	1	
augšējais ārējais (C50.4)	4	5	9	
apakšējais ārējais (C50.5)	1		1	
Operācijas tips				
radikālā sektorāla rezekcija	1	2	3	
kvadrantektomija	4	4	8	
SLM skaits	15	17	32	<i>0,92</i>
Limfmezglu skaits pēc ALMD	56	56	112	
Metastātisko limfmezglu skaits	5	9(3)*	17	<i>0,032</i>
no tiem mikrometastāzes	2	2	4	
Audzēja histoloģija				<i>ns</i>
duktāls	4	4	8	
lobulārs	1	2	3	
Diferenciācijas pakape (G)				
G2	2	3	5	
G3	3	3	6	
ER/PgR statuss				<i>ns</i>
negatīvs	2	4	6	
pozitīvs	3	2	5	
HER statuss				
negatīvs	2		2	
pozitīvs	3	6	9	

	T _{1b}	T _{1c}	kopā	<i>p</i>
LVI				<i>ns</i>
	ir	2	4	6
	nav	3	2	5

* metastāzes trīs limfmezglos pēc ALMD

11 slimniecēm bija izoperēti 32 SLM (vidēji 2,9 limfmezgli vienai slimniecei). 14 limfmezglos konstatēja metastāzes, no tiem 4 slimniecēm četros limfmezglos bija mikrometastāzes (vēža šunu sakopojums limfmezglā mazāks par 2 mm): T_{1b} audzēja gadījumā vienā no četriem, un vienā no diviem, bet divos T_{1c} gadījumos – vienā no trim limfmezgļiem. Histoloģisko preparātu analīze parādīja, ka trim slimniecēm, kam audzēja lielums bija T_{1b}, metastāžu lielums nepārsniedza 3–4 mm, bet divām slimniecēm metastāzes bija mazākas par 2 mm (mikrometastāze). Slimniecēm, kurām audzēja lielums atbilda T_{1c}, divām slimniecēm divos sargātājlimfmezglos atrastas līdz 2 mm lielas mikrometastāzes, bet pārējos četros sargātājlimfmezglos metastāžu lielums bija lielākas par 5 mm.

Šajā apakšgrupā 8 slimniecēm standarta ALMD ar visu trīs limfātiskā kolektora līmeņu izdalīšanu veikta kopā ar kvadrantektomiju, bet trīs slimniecēm – kopā ar radikālu sektorālu rezekciju. Pavisam pēc ALMD izdalīti 112 limfmezgli (slimniecei vidēji katrai 10,2 limfmezgli). Turklāt divām slimniecēm (18,2%) ar T_{1c} (6.tab.) izoperētajos audos limfātiskajos mezglos II disekcijas līmenī diagnosticēja metastāzes (divos no 9 un vienā no 8 limfmezgļiem). Šajos trīs limfmezglos metastāzes bija malu sinusos un to lielums nepārsniedza 3–4 mm. Tātad šīm slimniecēm metastāzes SLM bija lielākas par 5 mm. Pārējām 9 (81,8%) slimniecēm, morfoloģiski izmeklējot t.s. nesargātājlimfmezglus, to skaitā četrām (audzēja lielums T_{1c}) ar IHĶ pielietošanu, vēža metastāzes netika konstatētas (patiesi pozitīvs rezultāts – 81,8%). Šīm 9 slimniecēm SLM bija vienīgie limfmezgli, kurus bija skāris metastātisks process.

Analizējot iegūtos rezultātus (6.tab.), jāatzīmē, ka metastāzes SLM biežāk tika atrastas slimniecēm, kurām audzēja lielums bija lielāks (T_{1c} – sešām, T_{1b} – piecām slimniecēm), kā arī duktālās karcinomas gadījumā (8 slimniecēm pret trim ar lobulāro vēzi). Visbiežāk metastāzes

konstatētas zemas ļaundabīgā procesa diferenciācijas pakāpes KV gadījumā: G₃ – 6 slimniecēm un G₂ – 5 slimniecēm.

Metastazēšanās SLM atkarība no slimnieces vecuma, ER/PgR ekspresijas rādītājiem un limfovaskulāras invāzijas (LVI), netika konstatēta, kas iespējams, saistīts ar nelielo novērojumu skaitu. Tomēr jāatzīmē, ka metastātiski bojājumi II limfodisekcijas līmenī tika konstatēti divām jaunākām slimniecēm ar vidējas vai zemas audzēja diferenciācijas pakāpi, negatīvu receptoru ekspresiju (ER/PR–), ar izteiktu LVI un *HER2/neu* pārekspressiju. Bez tam šīm slimniecēm primārais audzējs (T_{1c}) bija lielāks par 15 mm, bet metastāžu lielums SLM pārsniedza 5 mm, kas, jādomā, korelējas ar metastātiskā bojājuma iespēju citos, augstāk izvietotos limfmezglos.

Apkopojot datus par 44 (49,4%) slimniecēm, kam bija izdarīta aksilārā limfodisekcija kombinācija ar SLMB, no operācijas makropreparāta bija izdalīti, ieskaitot SLM, 531 (vidēji 12,1) limfātisks mezgls. Krūts vēža metastāzes aksilārajos limfmezglos, kā norādīts augstāk, plānveidīgi morfoloģiski izmeklējot, atsevišķos gadījumos pievienojot arī IHĶ izmeklēšanas metodi, tika atrastas 18 limfmezglos 12 slimniecēm. No tām 14 pirmā līmeņa un 3 otrā limfodisekcijas līmeņa sargātājlimfmezglos (n=11). Vienai slimniecei (n=33) metastāzes diagnosticēja tikai vienā limfmezglā II disekcijas līmenī, bet 2 sargātājlimfmezglos metastāzes netika atrastas.

Mūsu izmeklējumos SLMB testa jutība, specifiskums un pareizums (7.tab. un 20. att.) bija attiecīgi 91,6%, 100% un 96,9% ($p < 0,0001$), izmantojot *Fisher's exact test*.

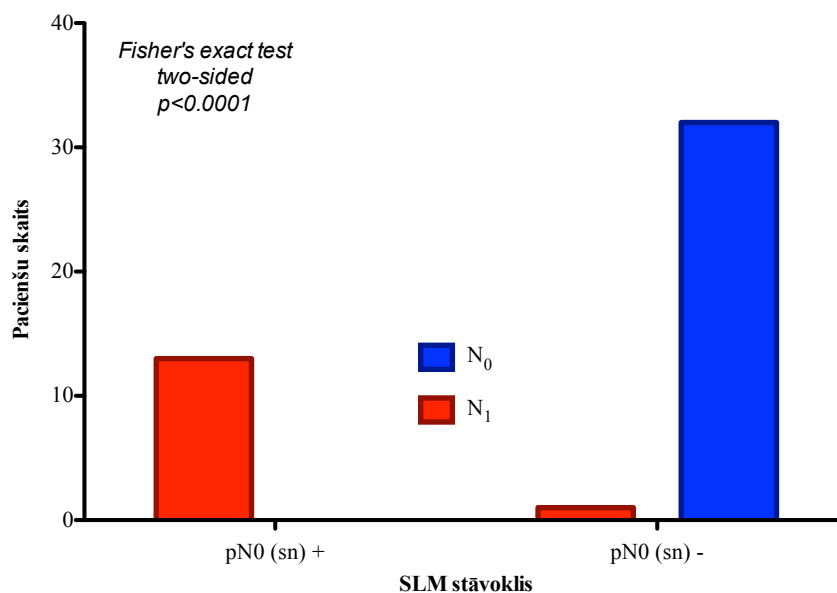
7. tabula. SLMB diagnostiskā testa vērtības kritēriji.

SLM stāvoklis	Aksilāro limfmezglu stāvoklis		Kopā
	N ₁	N ₀	
pN ₁ (sn)	a = 11	b = 0	a + b = 11
pN ₀ (sn)	c = 1	d = 32	c + d = 33
Kopā	a + c = 12	b + d = 32	a + b + c + d = 44

Testa jutība = $a / (a+c) = 11 / 12 = 0,916 = 91,6\%$

Testa specifiskums = $d / (b+d) = 32 / 32 = 1 = 100\%$

Testa pareizums = $(a+d) / (a+b+c+d) = 43 / 44 = 0,9697 = 96,9\%$



20. attēls. Aksilāro limfmezglu stāvoklis pētāmās grupas slimniecēm (n=44), kurām veikta ALMD.

Slimnieces, kam SLM bija negatīvi un netika veikta ALMD

No 45 (50,6%) slimniecēm (8.tab.) ar audzēju lielumu $T_{1a} - 8$, $T_{1b} - 33$, $T_{1c} - 4$ un morfoloģiski verificētu karcinomu 29 (64,4%) tika izdarīta krūts dziedera radikāla sektorāla rezekcija, bet 16 (35,6%) slimniecēm – kvadrantektomija ar SLMB.

Vidējais vecums šajā apakšgrupā bija $57,2 \pm 11,67$ gadi. Trīspadsmit slimniecēm (28,9%) menstruālā funkcija bija saglabāta, bet parējās 32 (71,1%) bija menopauzē.

Pēc tam, kad limfmezgli tika izdalīti, visām slimniecēm izdarīja operācijas lauka revīziju, pārbaudot tā tūrību ar gamma detektoru. Radioizotopu uzkrājušus limfmezglus nekonstatēja. Pavisam šajā slimnieču grupā biopsijas laikā izņemti un morfoloģiski izmeklēti 89 sargātājlifmezgli (vidēji vienām izmeklējumam $1,98 \pm 0,96$ limfmezgli), kuros metastātiski bojājumi netika atrasti.

Rezultātu analīze slimniecēm ar negatīviem SLM liecina, ka 88,9% slimnieču audzēja lielums bija līdz 1 cm ($T_{1a} - 8$ un $T_{1b} - 32$) bija, bet piecām slimniecēm ar audzēja lielumu T_{1c} tas vidēji nepārsniedza 16 mm.

Kopsummā ārējo krūts dziedzeru kvadrantu bojājums bija novērots 41 (91,1%) slimnieci, pret četrām (8,9%), kurām audzēja process lokalizējās mediāli vai centrāli. Duktālais vēzis diagnosticēts 30, lobulārais – 11, bet duktālā karcinoma *in situ* – četrām slimniecēm. Augstas diferenciācijas pakāpes audzējs (G_1) konstatēts 10 slimniecēm, vidējas (G_2) – 27, bet zemas diferenciācijas pakāpes (G_3) – astoņām slimniecēm. Receptorpozitīvie (ER/PgR+) audzēji biežāk konstatēti slimniecēm menopauzē (22 pret 5), bet receptornegatīvie (ER/PR-), kas būtu atkarīgi no vecuma, netika konstatēti (8 pret 8). *HER2/neu* pārekspressija novērota 29 pacientēm, bet negatīvie *HER2/neu* audzēji konstatēti 16 slimniecēm. LVI novēroja 28 slimniecēm, bet 17 slimniecēm to neatrada; tā biežāk tika diagnosticēta menopauzālā periodā.

Viena faktora dispersijas analīze (*ANOVA*) (8.tab.) apakšgrupa parādīja, ka statistiski ticami atšķiras procesa lokalizācija krūts kvadrantos un audzēja histoloģiskā struktūra, kas ietekmēja turpmākās ārstēšanas taktikas izvēli.

8. tabula. Slimnieču klīniskais raksturojums, kurām SLM bija negatīvi un papildus netika veikta ALMD (n=45).

	T _{1a}	T _{1b}	T _{1c}	kopā	F	p*
Reproduktīvais vecums (gadi)					1,266	0,292
< 50	2	11		13		
> 50	6	21	5	32		
Audzēja lokalizācija kvadrantos					10,934	0,001
centrālais (C50.1)	1			1		
augšējais iekšējais (C50.2)	1			1		
apakšējais iekšējais (C50.3)	2			2		
augšējais ārējais (C50.4)	4	27	5	36		
apakšējais ārējais (C50.5)		5		5		
Operācijas tips					1,325	0,277
radikālā sektorāla rezekcija	7	17	3	27		
kvadrantektomija	1	15	2	18		
SLM skaits	18	61	10	89		
Audzēja histoloģija					1,226	0,304
duktāls <i>in situ</i>	1	3		4		
duktāls	7	19	4	30		
lobulārs		10	1	11		
Diferenciācijas pakape					2,444	0,099
G ₁	3	7		10		
G ₂	5	19	3	27		
G ₃		6	2	8		
ER/PgR					0,281	0,756
negatīvs	3	12	1	16		
pozitīvs	5	20	4	29		
HER/neu					1,674	0,200
negatīvs	5	10	1	16		
pārekspresija	3	22	4	29		
LVI					0,321	0,728
ir	6	19	3	28		
nav	2	13	2	17		

* Viena faktora dispersijas analīze (ANOVA)

Viss minētais norāda, ka galvenie prognostiskie faktori lielākai daļai šās grupas slimnieču bija labvēlīgāki, it īpaši par tālāko audzēja izplatību limfātiskajos ceļos, kas apstiprinājās gan SLM histoloģiskajā izmeklēšanā ($pN_{0\ sn}$), gan arī ar tālāko ārstēšanas rezultātu analīzi.

Rezumējot pētījuma rezultātus, jāsecina, ka SLM metastātiski bojājumi korelējas ar primārā audzēja lielumu. 11 pētītām slimniecēm ar T_{1a} lielu audzēju metastāzes SLM morfoloģiski netika konstatētas, turpreti tās konstatēja 6 pacientēm no 51 slimniecēm ar T_{1b} (11,7% gadījumu) un 5 no 25 slimniecēm ar T_{1c} (20,0% gadījumu). Vienai pacientei no divām, kurām audzēja lielums bija T_2 , metastāzes konstatātas citā, t.s. nesargātājlīmmezglā.

Kontrolgrupas slimnieču analīze

Kontroles grupā (9.tab.), ietilpa 87 KV slimnieces no 28 līdz 79 gadu vecumam (vidējais vecums $53,92 \pm 11,9$ gadi). No tām labā krūts dziedzera bojājums bija 51 (58,6%) sievietei, bet kreisā – 36 (41,4%) sievietēm.

Augšējā mediālajā kvadrantā (C50.2) audzējs lokalizējas 16 (18,4%) slimniecēm, augšējā laterālajā kvadrantā (C50.4) – 63 (72,4%) un apakšējā laterālajā kvadrantā (C50.5) – 8 (9,2%) slimniecēm. Tātad 71 (81,6%) slimniecei audzējs lokalizējās laterālajā kvadrantā. Pēc T simbola slimnieču iedalījums bija šāds: T_{1a} – 2 (2,3%) slimnieces, T_{1b} – 20 (23,0%), T_{1c} – 36 (41,4%) un T_2 – 29 (33,3%) slimnieces. 78 (89,7%) sievietēm limfmezglus padusē nepalpēja un arī sonogrāfiski tie netika konstatēti (N_0). Kā nespecifiski un aizdomīgi limfmezgli (N_1) novērtēti 9 (10,3%) gadījumos. Morfoloģiski primārā vēža diagnoze tika noteikta ar punkcijas biopsiju 29 (33,3%) slimniecēm, ar *core* biopsiju – 17 (19,6%) slimniecēm, bet pārējām 41 (47,1%) sievietei pēc ekscīzijas biopsijas.

Kontroles grupas slimniecēm izdarīti šādi orgānsaudzējošas operācijas veidi: radikāla sektorāla krūts dziedzera rezekcija 47 (54,1%), bet kvadrantektomija kopā ar I-II-III līmeņa reģionāru ALMD pēc *Berg* 40 (45,9%) slimniecēm. Sešpadsmit slimniecēm, kam audzējs lokalizējās mediālajā kvadrantā, arī izdarīja iepriekš minētās operācijas, bet piecām no tām ar diviem atsevišķiem griezieniem.

Kontrolgrupas slimnieču izmeklēšanas rezultāti (9.tab.) tika sadalīti divās apakšgrupās: ar metastāzēm reģionārajos aksilārajos limfmezglos pēc disekcijas (N_1) – 26 (29,9%) slimnieces, bez metastāzēm tajos (N_0) – 61 (70,1%) slimniece. Iegūtie rezultāti analizēti pēc slimnieču vecuma un prognostiskiem faktoriem. Šajā grupā par nulles hipotēzi pieņēmām vienādu audzēja lielumu, lokalizāciju un izņemto limfmezglu daudzumu ar vai bez metastāzēm. Hipotēzes pārbaudei izmantojām *Mann-Whitney U*-testu.

Metastātiskus bojājumus limfmezglos retāk konstatēja slimniecēm pēc 50 gadu vecuma (39 pret 22), ar audzēja lokalizāciju ārējā laterālajā kvadrantā (44 pret 12), ja audzēja lielums nepārsniedza 2 cm, duktālās karcinomas gadījumā (43 pret 18), kā arī tad, ja steroīdo hormonu receptori bija pozitīvi (45 pret 16).

Turklāt šajā apakšgrupā prevalēja slimnieces, kam bija augstas un vidējas diferenciācijas pakāpes audzējs (46 pret 16) un samērā bieži pie T_{1c} un T_2 ap audzēja mezglu

novēroja limfovaskulāru invāziju (36 pret 25). Slimniecēm menopauzē konstatēja arī paaugstinātu marķiera *HER2/neu* pārekspresiju.

9. tabula. Kontrolgrupas slimnieču (n=87) klīniskais raksturojums

		N ₁ (n=26)	N ₀ (n=61)	F	p
Vecums (gadi)				2,387	0,126
	< 50	14	22		
	> 50	12	39		
Audzēja lielums (mm)		20,0±5,68	10,31±2,52		
Simbols T	T _{1a}		2	6,396	0,013
	T _{1b}	1	19		
	T _{1c}	14	22		
	T ₂	11	18		
Audzēja lokalizācija kvadrantos				0,338	0,563
	augšējais iekšējais (C50.2)	4	12		
	augšējais ārējais (C50.4)	19	44		
	apakšējais ārējais (C50.5)	3	5		
Operācijas tips					ns
	radikālā sektorāla rezekcija	13	34		
	kvadrantektomija	13	27		
Limfmezglu skaits pēc ALMD		279	629		ns
Metastātisko limfmezglu skaits		58			
	no tiem mikrometastāzes	2			
Audzēja histoloģija	<i>in situ</i>		1	0,707	0,403
	duktāls	17	43		
	lobulārs	5	11		
	citi	4	6		
Diferenciācijas pakape	G ₁	1	11	8,541	0,004
	G ₂	11	35		
	G ₃	14	15		
ER/PgR statuss	negatīvs	13	16	4,784	0,031
	pozitīvs	13	45		
HER statuss	negatīvs	14	37	0,342	0,560
	pozitīvs	12	24		
LVI	ir	20	35	3,031	0,085
	nav	6	26		

Salīdzinot apakšgrupas N_1 un N_0 ar viena faktora dispersijas analīzes metodi (*ANOVA*), atzīmēta statistiski ticama ($p < 0,05$) atšķirība starp faktoriem (audzēja lielums, diferenciācijas pakāpe, ER/PgR+, LVI), kuri ietekmē reģionārās metastazēšanas procesu.

Apakšgrupā ar metastāzēm aksilārajos limfmezglos (N_1), īpašas atkarības no vecuma (14 līdz 50 un 12 pēc 50 gadiem) un audzēja lokalizācijas netika konstatētas. Metastāžu biežums limfmezglos korelējās ar audzēja lielumu (T_{1c} – 14 un T_2 – 11 slimniecēm), histoloģisko struktūru (17 ar duktaļo karcinomu pret 5 ar lobulāro) un audzēja diferenciācijas pakāpi (G_3 – 14 slimniecēm).

No kontrolgrupas slimnieču operācijas laikā iegūtiem makropreparātiem tika izdalīti 908 limfmezgli, vidēji $10,44 \pm 2,52$ ($p < 0,05$) katrai slimniecei. Metastātisks bojājums vienā pirmā līmeņa limfmezglā konstatēts 9 slimniecēm (6 pie T_{1c} un 3 pie T_2), bet divi metastātiski bojāti pirmā ALMD līmeņa limfmezgli konstatēti vienai slimniecei ar T_{1c} un divām slimniecēm pie T_2 . Rezultātu analīze parādīja, ka mikrometastāzes pirmā disekcijas līmeņa limfmezglos tika diagnosticētas T_{1b} gadījumā vienai slimniecei un T_{1c} – 5 slimniecēm. Metastāzes trīs pirmā līmeņa limfmezglos atrada 2 slimniecēm ar T_2 audzeju. Limfmezglu bojājumus vienlaikus divos disekcijas līmeņos netika konstatēti. Starp sievietēm, kam limfodisekciju izdarīja trīs līmeņos, vienā gadījumā mikrometastāzes konstatēja II līmenī, bet I līmenī to nebija. Šis fakts apstiprina domas par t. s. lēkājām metastāzēm. Tomēr jāatzīmē, ka šajā gadījumā primārā audzēja mezgla (T_2) lokalizācija bija augšējā mediālajā kvadrantā un, iespējams, tas bija tiešs limfas drenāžas ceļš uz centrālajiem limfmezgļiem.

Rezumējot kontroles grupā iegūtos datus, varam secināt, ka metastazēšanās reģionāros limfmezglos bija etapveidīga un to ietekmēja primārā audzēja lielums (T_{1c} un T_2), kā arī procesa lokalizācijas krūtī. Divām slimniecēm ar T_{1a} lielu audzeju metastāzes aksilārajos limfmezglos netika konstatētas, turpreti tās konstatēja 1 (5,0%) pacientei no 20 slimniecēm ar T_{1b} , 7 (19,4%) no 36 slimniecēm ar T_{1c} un 18 (62,0%) no 29 slimniecēm ar T_2 audzeju.

Metastazēšanos visbiežāk veicina audzēja procesa histoloģiskā forma, zema audzēja diferenciācijas pakāpe, negatīvs steroīdo hormonu receptoru stāvoklis, kā arī slimnieces vecums.

Pēcoperācijas komplikāciju analīze

Krūts saudzējošas operācijas tika veiktas 89 slimniecēm, kombinējot tās ar SLMB. No tiem radikālā sektorālā rezekcija izdarīta 46 pacientēm un kvadrantektomija – 43, bet kontrolgrupas slimniecēm attiecīgi 47 un 40. Lai panāktu adekvātu pēcoperācija audzēja klīrensu, visos gadījumos operācijas gaitā obligāti tika veikta rezekcijas malas histoloģiskā izmeklēšana, turklāt 173 slimniecēm rezekcijas malās audzēja elementi netika konstatēti, un tikai trim pacientēm (vienai pamatgrupā, divām – kontrolgrupā) blakus rezekcijas malai histoloģiski tika diagnosticēti izolēti audzēja emboli. Visām slimniecēm operācijas apjoms tika paplašināts līdz kvadrantektomijai ar precīzu atkārtotu rezekcijas līniju histoloģisko izmeklēšanu. Visas pēcoperācijas komplikācijas, kā tas ir pieņemts, tika sadalītas uz agrīnās (līdz 30 dienām) un vēlīnās (9.tab.).

9. tabula. Pēcoperācijas komplikācijas

Komplikācijas	Pētāmā grupa				Kontrolgrupa		Kopā	
	SLMB un ALMD (n=44)		SLMB (n=45)		ALMD (n=87)		(n=176)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Agrīnās								
Brūču infekcija	3	6,8	1	2,2	6	6,9	10	5,7
Asiņošana	-		-		2	2,3	2	2,3
Hematoma	1	2,2	1	2,2	1	1,1	3	1,7
Limforeja	9	20,4	2	4,4	19	21,8	30	17,0
Kopā	13	29,5	4	8,8	28	32,2		
Vēlīnās								
Seroma	2	4,5	-		3	3,4	5	2,8
Limfostāze	8	18,2	-		15	17,2	23	13,1
Pleca disfunkcija	4	9,1	-		9	10,3	13	7,4
Kopā	14	31,8			27	31,0		

No agrīnām pēcoperācijas komplikācijām visbiežāk novērota limfas tecēšana (limforeja) drenā vai tās vietā. 28 (15,9%) slimniecēm limforeja turpinājās līdz pat četrām

nedeļām. Ar vienādu biežumu limforeju diagnosticējām abās slimnieču grupās, kurām bija izdarīta standarta trīs līmeņu ALMD: 9 (20,4%) slimniecēm pētāmā un 19 (21,8%) kontrolgrupā). Tajā pašā laikā limforeja atzīmēta tikai divām slimniecēm (2,2%) pamatgrupā bez ALMD. Turklāt asiņošana agrīnajā pēcoperācijas periodā diagnosticēta divām (1,1%) slimniecēm, hematomas veidošanā – 3 (1,7%), brūču infekcija – 10 (5,7%) slimniecēm. Trīs slimniecēm stipras asiņošanas un lielās hematomas dēļ tika veikta atkārtota operācija - brūces revīzija un rūpīgā hemostāze. No 45 slimniecēm, kurām veikta tikai SLMB, agrīnas komplikācijas konstatējām 4 (8,8%) gadījumos.

Svarīgi atzīmēt, ka pētījumā netika novērota vispārīga organisma reakcija vai izteiktas lokālas audu pārmaiņas preparātu ievadīšanas vietās, izmantojot radioaktīvo preparātu un krāsvielu. Tikai vienai pacientei tika konstatēts ādas kairinājums un apsārtums preparāta ievades vietā - iespējams, pacientes hipersensitivitātes dēļ.

Novērojot slimnieces dinamiskā piecu gadu laikā, tika fiksētas un dokumentētas šādas vēlīnās komplikācijas: seroma - 5 (2,3%) slimniecēm, limfostāze - 23 (13,1%) un pleca locītavas disfunkcija (kustību ierobežojums) - 13 (7,4%) slimniecēm. Minētās komplikācijas visbiežāk novērojām gados vecākām slimniecēm (pēc 60 gadu vecuma) un ar lielu ķermeņa masas indeksu. Augšējās ekstremitātes limfostāze un pastozitāte biežāk un nopietnāk attīstījās pēc adjuvantās staru terapijas. Jāatzīmē, ka vēlīnās pēcoperācijas komplikācijas vispār netika konstatētas slimniecēm, kurām bija veikta tikai SLMB.

Apkopojot minēto, slimniecēm ar SLMB, kurām standarta ALMD netika veikta, kopā ar pēcoperācijas komplikāciju niecīgo daudzumu, atzīmēts arī stacionārās ārstēšanas perioda saīsinājums līdz $4,4 \pm 1,4$ dienām pret $5,3 \pm 1,9$ dienām slimniecēm ar ALMD un $7,5 \pm 1,4$ dienām kontrolgrupas slimniecēm ($F=4,711$; $p<0,001$), kas pašreiz ir īpaši aktuāli no ekonomiskā viedokļa.

Pēc slimnieču aptaujas datiem, labs kosmētisks rezultāts atzīmēts 80 (91,0%) pamatgrupas pacientēm un 75 (86,2%) kontrolgrupas pacientēm.

Recidīvu un metastāžu rašanās biežums

Gandrīz visām slimniecēm (92,1%) pēcoperācijas periodā ordinēta staru terapija krūts dziedzerim un reģionālai metastazēšanas zonai. Gadījumos, kad aksilārajā rajonā tika atrastas metastāzes (pN₁) un steroīdo hormonu receptori audzēja audos bija negatīvi (ER/PR–), tika izmantota ķīmijterapija, bet pozitīvu receptoru gadījumā – hormonterapija (10.tab.). Kā redzams tabulā, apmēram 75% slimnieču, kam tika izmeklēti SLM, un vairāk nekā 90% slimnieču kontroles grupā saņēma kompleksu un kombinētu adjuvanto ārstēšanu un tikai atsevišķos gadījumos – monoterapiju.

10. tabula. Pētījumā iekļauto slimnieču adjuvantā ārstēšana.

Adjuvantā ārstēšana	Pētāmā grupa (n)	%	Kontroles grupa (n)	%
Kompleksa	31	34,9	28	32,2
Kombinēta	43	48,4	55	63,2
Monoterapija (tikai)				
staru terapija	8	9,0	-	-
ķīmijterapija	1	1,1	-	-
homonterapija	4	4,5	3	3,4
Bez adjuvantas ārstēšanas	2	2,2	1	1,2
Kopā	89	100	87	100

Pacientes tika dinamiski novērotas (pirmajā un otrajā gadā pēc operācijas ik pēc 3 mēnešiem, trešajā – pēc 6 mēnešiem utt.) un viņām veikti klīniski izmeklējumi: krūts dziedzeru un reģionālās limfas atceses zonu apskate un palpācija, USG un MG kontrole, audzēja marķieru kontrole, skeleta scintigrāfija (pēc indikācijām). Rezultāti ļāva izteikt aizdomas, kas pēc tam morfoloģiski apstiprināti, par lokālo recidīvu 12 (6,8%) slimniecēm abās pētījuma grupās (11.tab.). No tiem pieci (5,6%) diagnosticēti pētāmā grupā, bet 7 (8,0%) – kontroles grupā.

11. tabula. Krūts vēža diseminācijas lokalizācija pētītajās grupās.

	Pētāmā grupa		Kontroles grupa			Kopā	p
	pN _{0 sn} n=33	pN _{1 sn} n=11	pN _{0 sn} n=45	pN ₁ n=26	pN ₀ n=61		
Recidīva lokalizācija							
krūtī		2	2	3	2	9	0.074
pēcoperācijas retā	1			1	1	3	
Attālas metastāzes							
kaulos		1	1	2	2	6	0.036
plaušās	2			3	1	6	

Slimnieču grupā (33 pacientes) bez metastāzēm SLM (pN_{0sn}) un ar veikto standarta ALMD, lokāls recidīvs atklāts krūts pēcoperācijas retā vienai (3,0%) slimniecei, kura bija menopauzālā vecumā un kura bija daiviņu tipa zemas diferenciacijas pakapes audzējs, pozitīvi hormonreceptori (ER/PR+), izteikta LVI un *HER2/neu* pārekspresija (12.tab.).

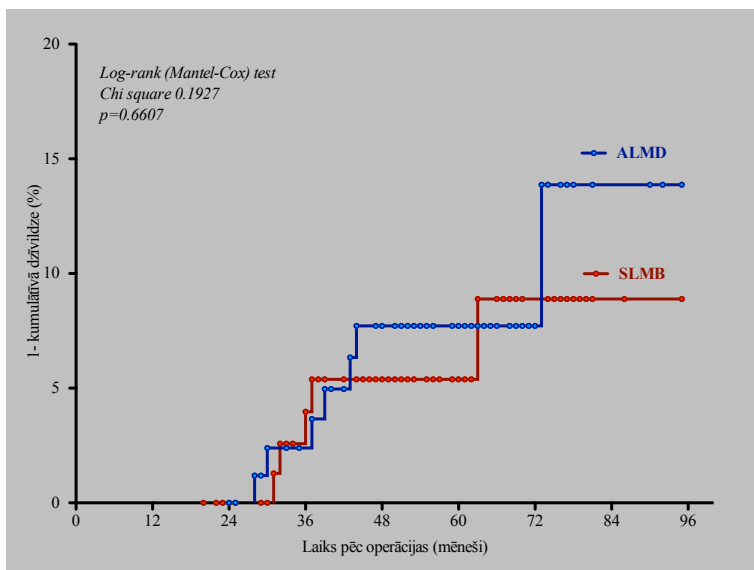
Lokālie recidīvi krūtī tika atklāti divām slimniececēm (18,2%) ar metastāzēm sargātājlīmfmegzlos (pN_{1sn}) un kurām veikta arī ALMD. Abos gadījumos primārs process lokalizējās augšējā laterālajā (C50.4) krūts kvadrantā un audzēja lielums bija 20 mm (T_{1c}). Turklāt vienai slimniecei reproduktīvajā vecumā metastātisks bojājums tika diagnosticēts arī II līmeņa nesargātājlīmfmegzlos pēc ALMD. Vadu un daiviņu karcinomas ar negatīviem hormonreceptoriem (ER/PgR-), *HER2/neu* pārekspresiju un izteiktu LVI morfoloģiski tika konstatēti primārās operācijas un izmeklēšanas laikā.

Slimnieču grupā, kurām metastāzes SLM netika konstatētas un standarta ALMD netika izdarīta, lokālie recidīvi konstatēti krūts audos divām (4,4%) menopauzāla vecuma slimniececēm. Jāatzīmē, ka viena paciente ar augsti diferencētu T_{1a} audzēju un negatīviem ER/PgR kategoriski atteicās no adjuvantās ārstēšanas, bet otrai slimniecei, kas slimoja ar zemu diferencētu T_{1c} lielu daiviņu audzēju, turklāt ar negatīviem ER/PgR, *HER2/neu* pārekspresiju un ļoti izteiktu LVI, recidīvs konstatēts pēc 63 mēnešiem no kombinētas ārstēšanas sākuma.

12. tabula. Lokālo recidīvu skaits un primārā procesa raksturojums.

	Pētāmā grupa		Kontroles grupa			Kopā	p	
	pN0 _{sn} n=33	pN1 _{sn} n=11	pN0 _{sn} n=45	pN1 n=26	pN0 n=61			
Vecums	>50	1	1	2		4	0.03	
	<50		1	2	2	3		
Audzēja lielums (T)	T _{1a}			1		1	0.001	
	T _{1b}							
	T _{1c}	1	2	1	1	5		
	T ₂				3	3		6
Audzēja histoloģija	duktāls		1	1	1	1	4	
	lobulārs	1	1	1	1	1	5	
	citi				2	1	3	
Audzēja diferenciacija								
	G ₁			1		1	0.75	
	G ₂				1	1		2
	G ₃	1	2	1	3	2		9
ER/PgR	pozitīvi	1			2		3	0.05
	negatīvi		2	2	2	3	9	
LVI	ir	1	2	2	3	3	11	
	nav				1		1	
HER2/neu	negatīvs				3	1	4	
	pozitīvs	1	2	2	1	2	8	

Pētāmā slimnieču grupā lokālie recidīvi (21.att.) konstatēti trešajā gadā pēc operācijas (no 31 līdz 63 mēnešiem). Pēc recidīva morfoloģiskas verificēšanas 4 slimniecēm tika veikta atkārtotā rezekcija, bet vienai slimniecei - mastektomija.



21. attēls. Lokālo recidīvu biežums abās pētītajās grupās

Divdesmit sešām kontrolgrupas pacientēm ar metastāzēm aksilārajos limfmezglos (pN₁) lokālā slimības atgriešanās tika diagnosticēta četrām (15,4%): trīs - citviet krūtī, bet vienai – pēcoperācijas retā (11.tab.). Recidīvi konstatēti divām pacientēm (T_{1c} un T₂) reproduktīvajā vecumā un divām menopauzālajā periodā, turklāt ļaundabīgajā procesā bija iesaistīti divi un vairāk aksilārie limfmezgli. Trīs slimniecēm bija mazdiferencēts krūts vēzis, no tām divām – ar negatīviem ER/PgR, trīs – izteiktu LVI, bet vēl divām slimniecēm – ar negatīvu *HER2/neu* ekspresiju (12.tab.).

No 61 slimnieces, kurām aksilārajos limfmezglos netika konstatētas metastāzes (pN₀), lokālie recidīvi diagnosticēti 3 (4,9%) slimniecēm: divām – krūts blakusdaļās, bet vienai – pēcoperācijas rētas centrā. Visas pacientes (T₂ mazdiferencēts, bez ER/PgR ekspresijas audzējs) bija reproduktīvajā vecumā ar *HER2/neu* pārekspresiju un LVI karcinomas struktūrā.

Arī kontrolgrupas slimniecēm (21.att.) recidīvi tika konstatēti trešajā gadā pēc operācijas (28–48 mēn.). Pēc histoloģiskas recidīva verificācijas slimnieces tika ārstētas: 6 slimniecēm veikta krūts rezekcija, vienai pacientei – mastektomija.

Kopumā lokālo recidīvu rāšanās biežums bija atkarīgs no audzēja lieluma un aksilāro limfmezglu metastātiska bojājuma primārās operācijas laikā. Jāatzīmē, ka lokāls recidīvs

aksilārajā apvidū netika konstatēts nevienai pacientei, it īpaši gadījumos, kad standarta ALMD netika izdarīta.

Attālās metastāzes tika verificētas 12 (6,8%) slimniecēm (11.tab.) visā serijā, no tām pētāmā grupā ar SLMB četrām (4,5%) slimniecēm, bet 8 (9,2%) kontrolgrupas slimniecēm. Metastātisks kaulu bojājums konstatēts divām pacientēm pamatgrupā, vienai ar primāro SLM metastāzi, kā arī metastāzēm pēc ALMD, un vienai bez metastāzēm aksilārajos limfmezglos.

13. tabula. Slimnieču dzīvildze pētītās grupas.

Slimnieču grupas	Izdzīvotība		
	Bezrecidīvu (%)	Kopēja piecu gadu (%)	<i>p</i>
Pētāmā grupa (n=89)			
pN _{0 sn} un ALMD (n=33)	97,0	90,0	0.072
pN _{1 sn} un ALMD (n=11)	81,8	81,8	
pN _{0 sn} bez ALMD (n=45)	95,5	93,2	
Kontrolgrupa (n=87)			
pN ₀ (n=61)	95,0	91,7	
pN ₁ (n=26)	84,6	80,8	0.013

Metastazēšanās plaušās tiek diagnosticētas divām slimniecēm ar T_{1b} un T_{1c} audzēju, pie tam ļaundabīga procesa zemas un vidējas diferenciācijas pakapē ar negatīviem hormonreceptoriem, kā arī vienai slimniecei reproduktīvajā vecumā.

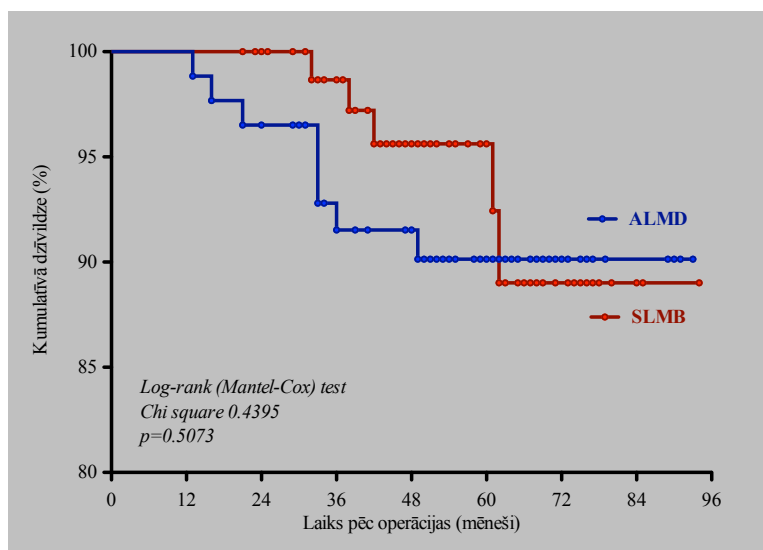
Kontrolgrupā metastāzes kaulos konstatētas četrām slimniecēm (pN₀ – divām un pN₁ – arī divām slimniecēm). Menopauzālām pacientēm bija zemu un vidēji diferencēti audzēji ar ER/PgR+ un *HER2/neu* pārekspresiju.

Plaušu meatstāzes tiek atklātas arī četrām pacientēm, trīs no tām bija reproduktīvajā vecumā un viņām bija vidēji diferencēti audzēji, bet hormonreceptori, kā arī *HER2/neu* – negatīvi.

Attālās metastāzes tika verificētas, novērojot pacientes dinamiskā no 29 līdz 46 mēnešiem pēc operatīvās iejaukšanās. Slimniecēm, kuras tika radikāli ārstētas, novērošanas periods (2009.gada 1.oktobrī) vidēji bija $55,47 \pm 20,07$ mēneši.

Bezrecidīvu periods (13.tab.) slimnieču grupā ar SLMB bija 94,3%, no tiem bez metastāzes SLM ar ALMD (n=33) – 97,0%, bet ar metastāzēm tajos (n=11) – 81,8% un ar negatīvajiem SLM, kurām ALMD netika veikta – 95,5%. Bezrecidīvu periods kontroles grupā sastādīja 91,9% slimnieču, no tiem bez metastāzes limfmezglos (pN0) (n=61) bija 95,0% slimnieču, bet ar metastāzēm aksilārajos limfmezglos – 84,6% slimnieču (*Chi-square* = 0,04; *p*=0,951).

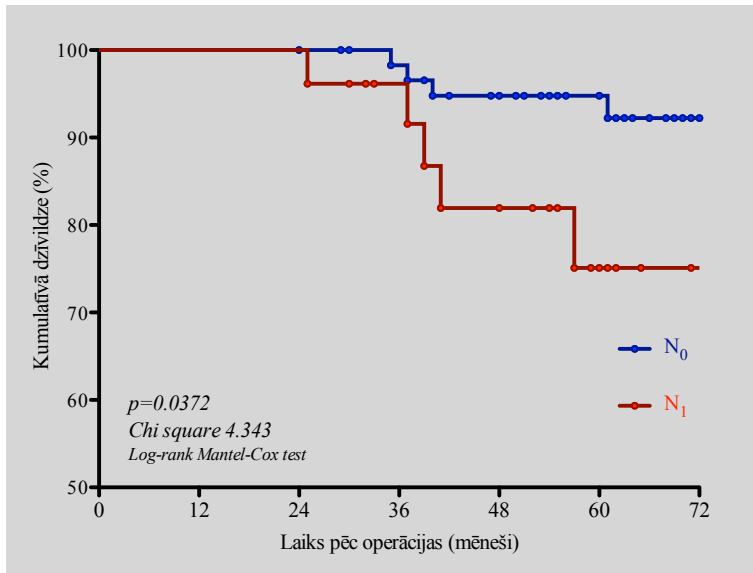
Abu grupu slimnieču ārstēšanas rezultātu salīdzinājums neuzrādīja kopīgās piecu gadu dzīvildzes (22.att.) atšķirības, kura pētītās grupas slimniecēm bija 90,9% gadījumu, bet kontroles grupas slimniecēm – 88,4% (*p*=0,558).



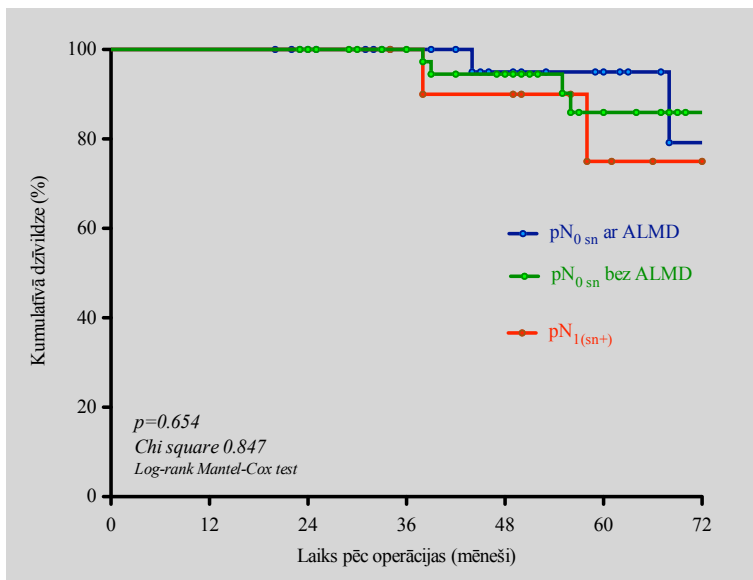
22. attēls. Dzīvildze abās pētītajās grupās

Turpmākajā analizē konstatēts statistiski ticams dzīvildzes samazinājums kontroles grupas (23.att.) slimniecēm ar metastāzēm aksilārajos limfmezglos (pN₁). Piecu gadu dzīvildze pētāmās grupas slimniecēm ar pN₀ un ALMD vai bez limfmezglu disekcijas un kontroles grupas slimniecēm ar pN₀ neuzrādīja būtiskas rādītāju atšķirības (24.att.).

Tas apstiprina un arī pamato koncepciju par SLM disekciju arī tad, kad tajos metastāzes nekonstatē.



23. attēls. Kontroles grupas dzīvildze ($n=85$)



24. attēls. Pētāmās grupas dzīvildze ($n=88$)

Tātad iegūtie rezultāti pierāda, ka slimniecēm, kurām veikta SLMB, bet nav bijusi ALMD, bezrecidīva un piecu gadu dzīvildze praktiski un statistiski ticami ir vienāda ar analogiem rezultātiem slimniecēm ar negatīviem SLM un ALMD, kā arī ar rezultātiem, kas iegūti kontroles grupas slimniecēm bez reģionārām metastāzēm. Tas apstiprina faktu, ka noteiktu indikāciju gadījumā SLMB var aizstāt ALMD. To var izmantot kā standartu, nosakot krūts dziedzera vēža stadiju un ārstēšanu slimniecēm ar klīniski negatīviem limfmezgliem.

DISKUSIJA

Rezultātu apspriešana

Vispārzināms, ka krūts vēža ķirurģijā aksilāro limfmezglu disekcija ļauj precizēt audzēja stadiju un noteikt turpmāko ārstēšanas taktiku un prognozi. Agrīnā stadijā slimības metastazēšanās reģionāros limfmezglos ir minimāla, tāpēc pilnīga disekcija būtu uzskatāma par šaubīgu un dažkārt nebūtu pat mērķtiecīga. Tajā pašā laikā komplikācijas, kas rodas pēc paduses limfātiskā kolektora izņemšanas, ir diezgan būtiskas un pacientēm bieži rodas invaliditāte. Šajā aspektā ideja par galvenā sargātājlīmfmegzla biopsiju (SLMB) ir mazāk invazīva procedūra, un ļauj iegūt adekvātu informāciju par aksilārā limfmezgla stāvokli.

Dotā pētījumu limfmezglu disekcijas apjoma izzināšana un SLM mēklēšana un biopsija krūts vēža agrīnā stadijā ($T_{1a, b, c}$ T_2 N_0 N_1) tika balstīta uz iegūto rezultātu salīdzinošo analīzi.

176 slimnieces tika iedalītas divās grupās: 89 pacientes pamatgrupā ar SLMB – un 87 pacientes kontroles grupā ar standarta ALMD.

Pašreiz nav vienota uzskata par SLM izmeklēšanu. Dāļa autoru [198, 229] uzskata, ka procedūra ir indicēta pacientēm ar T_1 (audzēja lielums nepārsniedz 2 cm), bet pēc citu autoru [230, 231] ziņojumiem – arī pacientēm ar T_2 (lielāk par 2 cm, bet mazāk par 5 cm) izmeklējums ir iespējams, bet tikai tad, ja audzējs lokalizējas laterālos kvadrantos un tā lielums attiecībā pret krūts apjomu ir adekvāts.

Dotajā pētījumā pamatgrupas pacientēm audzēja lielums līdz 2 cm (T_{1a} , T_{1b} un T_{1c}) tika noteikts 87 (97,8%) un $T_2 - 2$ (2,2%) gadījumos. Kontrolgrupā attiecīgi – 58 (66,7%) un 29 (33,3%). Turpretim pacientēm ar T_2 krūts vēzi audzēja lielums abās grupās nepārsniedza 30 mm. Lielākā daļa autoru [51, 66, 69, 162, 180, 192, 230, 232, 233] uzskata, ka absolūta kontrindikācija SLM izmeklēšanai gadījumos, kad aksilārie limfmezgli ir palpējami, krūts ļaundabīgs bojājums ir multifokāls, krūts dziedzeris ir ļoti liels vai arī slimniece pārcietusi krūts operāciju, t.i. gadījumos, kad limfas attece no krūts dziedzera ir traucēta.

SLM identifikācija tika veikta ar dubultkontrasta metodi – pirms operācijas ievadīja radioaktīvu izotopu ^{99m}Tc (limfoscintigrāfija) un limfotropisko krāsvielu *Patentblau V*.

Rezultātā SLM tika identificēti visām 89 pacientēm: 86 (96,6%) uzkrāja radioizotopu, bet 85 (95,5%) - zilo krāsvielu. Par abu metožu izmantošanas lietderību labas izšķirtspējas dēļ (identifikācija no 65 līdz 100%) norāda vairāki autori [53, 69, 188, 193, 210, 212], tajā pašā laikā citos darbos [51, 55, 99, 202, 207, 234] uzrādīta arī efektīva SLM vizualizācija, izmantojot tikai *Patentblau V* un metilēnzilo, atzīmēta arī relatīvi maza pašizmaksa. Pēc citu pētnieku uzskatiem [183, 195, 196, 213, 235-238], limfoscintigrāfijas priekšrocība ir spēja identificēt citus (individuālus) limfodrenāžas ceļus, kā arī intraoperatīvi kontrolēt visu bojātu audu izņemšanu.

Sargātājlīmfmegzļu kvalitatīvu vizualizāciju ietekmē arī citi faktori, piemēram, koloīda un krāsvielu injekcijas vieta, radioizotopa deva, limfoscintigrāfijas kvalitāte, laiks, kad izdarīti navigācijas testi.

Pētījumā radioizotopu ievadījām krūts dziedzerī ap oreolu 39 (43,8%) pacientēm, peritumorāli – 27 (30,3%), ap audzēju un pēcoperācijas rētas projekcijā – 23 (25,9%) slimniecēm. Krāsvielu oreolas rajonā ievadījām 66 (74,1%) pacientēm, peritumorāli – 23 (25,9%). Radioizotopa ievade ap oreolu biežāk izmantota pacientēm, kurām audzējs nebija palpējams. Jāatzīmē, ka optimāla vieta krāsvielas vai izotopa ievadei, lai identificētu SLM katrā konkrētā gadījumā, līdz šim nav noteikta, tomēr procentuāli vislabākā vizualizācija panākta, injicējot krāsvielu vai izotopu zemādā oreolas rajonā vai peritumorāli (parenhimāls ievades veids) [51, 175, 207, 210, 212, 234, 235, 237-239].

Aprūtināta SLM identificēšana bija 4 (4,5%) slimniecēm, kurām audzējs atrādas paduses (aksilārā apvidus) tuvumā. Šajā gadījumā preparāta radioaktīva zona uzslāņojas SLM zonai un tie tika atklāti tikai ar krāsvielas palīdzību. Bez tam 6 (6,7%) pacientēm krāsvielas ļāva suboperatīvi izdalīt variābli novietotu SLM pēc tā aferentajiem limfvadiem. No otras puses, SLM vizualizācija bija aprūtināta pēc sektorālas rezekcijas vai ekscīzijas (*wide local excision*) biopsijas. Šajos gadījumos limfmegzļu meklēšanu atvieglāja gamma detektors, ar kuru tika veikta rētas revīzija (*local control*) gan pēc SLMB, gan pēc reģionālās limfmegzļu disekcijas. Rezultātā trīs slimniecēm tika papildu izdalīti atipiski novietoti limfmegzļi, kuri bija uzkrājuši izotopu. Tas vēlreiz apstiprina intraoperatīvi izmantojamā gamma detektora priekšrocības.

Kopumā tika atrasti un izdalīti pēc onkoloģiskiem operēšanas principiem *non touch* un *en bloc* 195 sargātājlimfmezgli, vidēji 2,2 limfmezgli vienai slimniecei, turklāt 188 (96,4%) limfmezgli uzkrāja radioaktīvo izotopu, bet 186 (95,4%) – krāsvielu. Praktiski analogiskus rezultātus ieguva citi autori – *Bedrosian et al.* [230], *Klimberg et al.* [211], *Veronesi et al.* [198], kuri SLM izdalīja 94–98% gadījumu, izmantojot radioizotopu, un 92–98% gadījumu, izmantojot limfotropisko krāsvielu.

Par sargātājlimfmezglu pēc definīcijas uzskata pirmo limfmezglu aferentajā limfas rites sistēmā no primārā audzēja (*harbour for tumor cells*), kas atbilst I līmeņa aksilārājam limfmezglu disekcijai. Mūsu izmeklējumos SLM tika izdalīti 87 (97,8%) pacientēm limfmezglu disekcijas I līmenī, bet I–II līmenī – tikai 2 (2,2%) pacientēm ar audzēja lokalizāciju mediālajos kvadrantos. Atsevišķu limfmezglu atrašanu II un III līmenī nekonstatējām nevienai slimniecei. Vairākās publikācijās [51, 53, 70, 180, 217, 233, 240, 241] ir norādes par I līmeņa, atsevišķos gadījumos arī par II līmeņa, disekcijas SLM vizualizāciju, kas apstiprina koncepciju par audzēja šūnu etapveida izplatīšanos limfātiskajā sistēmā [242].

Pēc *Krag* un līdzautoru datiem [218], 11–13% gadījumu par sargātājlimfmezgļiem konstatēti II–III līmeņa limfmezgli, neiesaistot I līmeņa limfmezglus. Autori gan neatzīmē, kādas audzēja lokalizācijas gadījumā notikusi limfas drenāža minētajos kolektoros. Šķiet, ka līdzīgi var parādīties *skip* metastāzes aksilārā rajona limfmezgļos.

Četrām (4,5%) pacientēm ar mediālas un centrālas lokalizācijas audzēju, izmantojot radionuklīdo metodi un SLM vizualizāciju aksilārā rajonā, konstatējām izotopu uzkrāšanos arī parasternālajā rajonā. Par parasternālo SLM izmeklēšanu aksilārā rajona limfmezglu scintigrāfijas laikā ziņojuši arī citi autori [74, 135, 158, 188, 194, 205, 243, 244]. Neskatoties uz to, parasternālā rajona limfmezglu biopsija paliek diskutējams jautājums. Atsevišķi autori [74, 194, 237, 245] uzskata, ka parasternāliem limfmezgļiem ir tikpat liela prognostiska nozīme kā aksilāriem, tāpēc viņi iesaka pēc indikācijām veikt videotorakālo disekciju. Ir zināms, ka metastāzēšanās biežums parasternālos limfmezgļos svārstās no 12 līdz 25%, ja ir aksilārā kolektora bojājums, 4–8%, ja tajos metastāzes nekonstatē [51, 87, 93, 129, 135, 243, 246]. Šie dati jāņem vērā, izvēloties adjuvanto ķīmijterapiju vai staru terapiju parasternālajam

rajonam. Mūsuprāt, šie dati ir pieteikami, lai iekļautu klīniskajā praksē parasternālo limfmezglu disekciju, īpaši tad, ja tie vizualizējami scintigrāfijas laikā.

Lai noteiktu SLM biopsijas mērķtiecīgumu un adekvātu izmantošanu aksilārā rajona limfmezglu stāvokļa noteikšanai, 33 (37,1%) pacientēm, no kurām 21 audzējs bija lokalizēts laterālajā krūts kvadrantā, 9 – mediālajā kvadrantā un 3 pacientēm centrāli, bet metastāžu SLM nebija, tika veikta standarta aksilārā limfmezglu disekcija (ALMD). Konstatēts, ka 32 pacientēm (96,9%) turpmākajā limfmezglu morfoloģiskajā izmeklēšanā ar imūnhistoķīmisko analīzi 7 pacientēm, netika konstatētas metastāzes (patiesi negatīvs rezultāts). No tā izriet, ka 96,9% gadījumu SLM stāvoklis korelē ar pārējo aksilārās zonas limfmezglu stāvokli (biopsijas pareizums) un limfmezglu disekciju var raksturot kā profilaktisku. Daži autori [51, 63, 69, 70, 73, 180, 188, 202, 218], izmeklējot SLM krūts vēža pacientēm, norāda biopsijas precizitāti no 66% līdz 97,2% gadījumu, norādot informācijas ticamību ļaundabīga procesa pareizas stadijas noteikšanā.

Sastatot reģionālo limfmezglu stāvokli 32 pacientēm pēc ALMD ar vairākiem audzēja morfoloģiskiem faktoriem, tika konstatēts, ka visbiežāk ir sastopama augstas un vidējas diferenciācijas pakāpes vadu (duktālā) karcinoma, pozitīva estrogēnu (ER+) un progesteronu (PR+) receptoru ekspresija, bet audzēja limfovaskulārās invāzijas (LVI) nebija. Tātad pacienšu grupā ar negatīvu SLM un negatīviem attālākiem limfmezgliem ir t.s. labvēlīgi prognostiski faktori.

Tikai vienai (3,1%) pacientei no 33 iesaistītajām 2 negatīvu SLM gadījumā histoloģiski vienā no 13 limfmezgliem tika pierādīta vēža metastāze aksilāro limfmezglu disekcijas II līmenī (viltus negatīvs rezultāts 3,1%). Šai pacientei ar audzēja lielumu T₂ un procesa lokalizāciju augšējā mediālajā krūts kvadrantā tika konstatētas arī citas prognostiski nelabvēlīgas pazīmes, kuras visticamāk arī ir audzēja procesa metastazēšanās iemesls disekcijas II līmeņa limfmezglos. Turklāt šajā gadījumā audzēja lokalizācijas dēļ notikusi tieša limfas drenāža II līmeņa limfmezglos, un bojātais limfmezgls izrādījās pirmais (reģionālais) limfas drenāžas ceļā. Radās t.s. *skip* metastāzes II, bet biežāk III līmenī (neiesaistot I un reizem arī II līmeņa kolektoru), kas tika konstatēts 2% - 3% gadījumu [160, 184, 194, 208], tomēr tās ne vienmēr tiek izņemtas parastas limfmezglu disekcijas vai ALMD laikā, jo augšējās ek-

stremitātes limfas edēmas veidošanās riska dēļ tiek saglabāts III līmeņa limfodrenāžas kolektors. Tas norāda, ka veicot limfmezglu disekciju, arī ALMD, ir ļoti svarīgi nevien izvērtēt limfas kolektoru stāvokli, bet arī ņemt vērā visus audzēja prognostiskos faktorus.

Viltus negatīvs rezultāts parasti ir 2–12% [69, 180, 188, 202, 216] gadījumu un visbiežāk tas ir atkarīgs no primārā audzēja lieluma. T_{1a} un T_{1b} audzēju gadījumos metastazēšanās varbūtība aksilārajos limfmezglos ir mazāka par 2–10%, viltus negatīva rezultāta procents SLMB laikā ir minimāls [38, 53, 216, 217]. Sakarā ar to pacientes, kurām bija krūts vēža agrīnā stadija, netika iekļautas viltus negatīvu rezultātu riska zonā, jo metastātiskajā procesā maza audzēju gadījumā var tikt iesaistīts tikai tuvākais limfmezgls (limfmezgli), ko izņem biopsijas laikā [51, 63, 188, 189, 209]. Tajā pašā laikā viltus negatīvs rezultāts pēc SLMB, ja vienlaikus netika veikta aksilāro limfmezglu disekcija, var kļūt par iemeslu kļūdainas slimības stadijas noteikšanai. Līdz ar to izmantotā terapija var izrādīties neadekvāta un rasties lokāla recidīva risks.

Mūsu pētījumā tuvāko limfmezglu bojājums metastazēšanas procesā tika konstatēts 11 (12,4%) pacientēm ar audzēja lielumu no 10 līdz 15 mm. Biopsijas laikā izņemti 32 sargātājlifmezgli, no kuriem 14 (43,7%) limfmezglos konstatētas metastāzes. Astoņām slimniecēm konstatēta izolēta metastāžu izplatība SLM, no tā četrām pacientēm konstatētas mikrometastāzes. Trīs slimniecēm ar T_{1c} audzēju metastāzes diagnosticētas vienlaikus divos sargātājlifmezglos. Deviņām pacientēm (81,8%), kurām pēc SLMB veikta standarta ALMD, metastāzes attālajos limfmezglos netika atrastas (patiesi pozitīvs rezultāts). Šīm slimniecēm metastāzes konstatēja tikai SLM, tāpēc limfmezglu disekcija II un III līmenī netika veikta. Pēc *Sandrucci et al.* [224] un *Veronesi et al.* [208] datiem, izmantojot tradicionālās limfmezglu izmeklēšanas metodes (*H&E*), patiesi pozitīvs rezultāts bijis tikai 80–91% gadījumu, tāpēc autori norāda uz ALMD nelietderīgumu. Mūsu pētījumā tikai divām (18,2%) slimniecēm ar T_{1c} audzēju (līdz 15 mm lielus) un metastāzēm divos SLM (metastāžu lielums mazāks par 5 mm), metastāzes tālākajos limfmezglos konstatētas tikai II līmeņa limfmezglu disekcijas izmeklēšanā. Šīm pacientēm limfogēna metastazēšanās reproduktīvajā periodā saistījas ar prognostiski nelabvēlīgiem faktoriem.

Tātad metastātisks bojājums sargātājlimfmezglos norāda uz iespējamību, ka arī tālākie limfmezgli varētu būt iesaistīti vēža procesā. Visbiežāk tas ir saistīts un korelē ar krūts dziedera audzēja un SLM metastāzes lielumu, kas apstiprinājās arī mūsu izmeklējumos. Vienpadsmit slimniecēm ar audzēju, kas bija mazāks par 5 mm (T_{1a}), metastāzes netika konstatētas nedz SLM, nedz citos limfmezglos. Slimniecēm ar T_{1b} audzēju metastāzes konstatētas piecos (9,8%) no 51, bet attālākie limfmezgli netika skarti. No 25 ar T_{1c} vēža slimniecēm SLM metastāzes (pN_{1sn}) konstatētas sešām (24,0%), bet attālākos limfmezglos tās bijušas tikai divām (8,3%) pacientēm. No divām slimniecēm ar T_2 audzējiem vienai konstatētas metastāzes attālākos limfmezglos. Gandrīz analogiski dati bija arī kontrolgrupas slimniecēm, kur ar T_{1a} divām pacientēm metastāzes aksilārajos limfmezglos netika konstatētas, bet no 20 T_{1b} slimniecēm vienai (5,0%) metastāzes diagnosticētas limfmezglu I līmenī. Deviņām slimniecēm (25,0%) no 36 ar T_{1c} audzēju un 16 slimniecēm (55,2%) no 29 ar T_2 audzēju metastāzes I disekcijas līmenī konstatētas 22 slimniecei, bet II līmenī – 3 slimniecēm.

Pēc *Reynold et al.* [247] datiem, primārā audzēja gadījumā, kas bija lielāks par 2 cm un metastāžu lielums SLM pārsniedza 2 mm, metastazēšanas iespējamība sasniedza 46%. Savukārt gadījumos, kad audzēja lielums bija mazāks par 2 cm un metastāzes sargātājlimfmezglos nekonstatēja, metastazēšanās netika konstatēta arī citos limfas kolektoros. *Kelley et al.* [188] un *Changsri et al.* [63] atzīmē, ka audzējiem, kuru lielums bija no 1 līdz 2 cm, metastāžu atrade SLM svārstījās no 3,0% līdz 22,0% bet pēc *Greco et al.* [248] datiem, slimniecēm ar T_{1a} un T_{1b} audzēju – attiecīgi tikai 1,7% un 2,0% gadījumu. Tātad metastazēšanās process sargātājlimfmezglos, kuri biopsijas laikā tiek totāli izņemti, notiek visvēlāk. Sakarā ar to rodas jautājums – vai jāveic ALMD gadījumos, kad ir pozitīvas histoloģiskās atrades SLM pN_{1sn} , it īpaši mikrometastāžu gadījumos, un, ja to izdara, tad kādā līmenī tā būtu jāveic? Mūsu pētījumos 4 slimniecēm sargātājlimfmezglos izdevās morfoloģiski diagnosticēt atsevišķas mikrometastāzes, tajā pašā laikā citos SLM un attālākajos limfmezglos metastazēšanās netika konstatēta. Tāpēc, šķiet, šajos gadījumos ALMD izmantošana visos trīs līmeņos diez vai ir pamatota un lietderīga.

Metastāžu (audzēja sakopojums 0,2–2,0 mm) konstatēšana sargātājlimfmezglos joprojām netiek vērtēta viennozīmīgi. Pēc dažu autoru domām [43, 75, 101, 216, 249-254], to esamība 1 vai 2 histoloģiskos griezumos nekorelē ar prognozi. Citi literatūras dati liecina, ka mikrometastāzes limfmezglos samazina ne vien bezrecidīvu periodu ilgumu, bet arī ietekmē kopējo dzīvildzi [24, 35, 197, 244, 247, 255, 256], tāpēc tiek ordinēta adjuvanta terapija. 38–67% gadījumu krūts vēža slimniecēm metastāzes ir konstatētas tikai sargātājlimfmezglos, neskarot attālākos limfmezglus [51, 63, 67, 70, 72, 74, 194, 196, 230, 239, 257-259]. Šie rezultāti ne vien apstiprina SLMB koncepciju, bet vienlaikus arī pamato standarta limfmezglu disekcijas nevajadzīgumu. Tomēr ja audzējs ir neliels un vienā no SLM ir galvenokārt solitāras metastāzes vai arī mikrometastāzes, tad varbūtība, ka metastāzes būs atrodamas citos limfas kolektoros, ir visai apšaubāma, tādēļ šajos gadījumos ķirurģiskās iejaukšanās apjoms varētu aprobežoties tikai ar limfmezgla biopsiju. Pēc tam šīm pacientēm nepieciešama adjuvanta terapija, ko izvērtē individuāli, ņemot vērā audzēja morfoloģisko atradi. Bet, pēc mūsu viedokļa, ja sargātājlimfmezglos metastāzes tomēr konstatē, indicēta limfodisekcija.

Mūsu pētījumā tika izdarīta biopsija un orgānu saglabājoša operācija slimniecēm, kurām SLM nebija metastāžu. No tām 45 (50,6%) slimniecēm audzēja lielums bija dažāds: T_{1a} un T_{1b} – 41 (91,1%), T_{1c} – 4 slimniecēm, turklāt 41 (91,1%) slimniecei audzējam bija ārēja lokalizācija. Šajos gadījumos liela uzmanība tika pievērsta audzēja morfoloģiskai atradei (prognostiskiem faktoriem) un sargātājlimfmezglu stāvoklim, gan veicot ekspresbiopsiju, gan izdarot standarta sērijveida griezumus. Četrām (6,9%) slimniecēm SLM morfoloģiskais izvērtējums radīja sarežģītumus, tādēļ tika izmantotas imūnhistoķīmiskas metodes. Analogiska taktika aprakstīta arī citās publikācijās [38, 52, 53, 67, 70, 73, 194, 216, 218, 224, 230, 240, 258, 260-262], kad slimniecēm, kurām krūts audzēja metastazēšanos limfmezglos nav izdevies apstiprināt ar SLMB, netika veikta limfmezglu disekcija, bet gan operatīvas izmeklēšanas metode. 4 pacienšu ar T_{1c} iekļaušana šajā grupā bija pamatota, jo viņām audzēja lielums bija līdz 16 mm un morfoloģiski tika verificēta karcinoma *in situ*, kādēļ nebija nepieciešama standarta ALMD [145, 148]. Prognostisko faktoru analīze pacientēm ar negatīviem sargātājlimfmezgliem pN_{0(sn)} un pacientēm, kurām pēc limfmezglu disekcijas (kontrolgrupa) nekonstatēja metastāzes aksilārajos limfmezglos, pN₀ liecina par labvēlīgu

prognozi. Analizējot šās kategorijas slimnieču ārstēšanas rezultātus, konstatējām, ka bezrecidīvu periods pētāmajā grupā bija 95,5%, bet kontroles grupā 95,0% slimnieču.

Veicot SLMB, jāņem vērā morfoloģiskās izmeklēšanas nozīmīgums, jo patohistologs sērijveida griezumus rūpīgāk un mērķtiecīgāk izmeklē nelielu grupu limfmezglu, kuros ar vislielāko varbūtību ir slēptās metastāzes. Izmantojot imūnhistoķīmisko analīzi, iespēja konstatēt mikrometastāzes limfmezglos palielinās no 10 līdz 18% [75, 189, 254, 263]. Tāpēc SLMB var izrādīties vērtīgāka par parasto standarta limfmezglu disekciju [56, 81, 158, 179, 184, 247, 250, 264].

Sargātājlīmfmegla izmeklēšanas precizitāti, izmantojot t.s. ātro iesaldēšanu, pētījuši vairāki autori [265, 266], kuri metodes jutību konstatēja 64–90% gadījumu. *Viale* ar līdzautoriem [245] savos pētījumos sērijveida griezumus kombinēja ar krāsošanu ar *H&E* un ātro imūnhistoķīmisko metodi, konstatējot metodes jutību 93% gadījumu, bet specifiskumu – 100% gadījumu. Tāpēc tika secināts, ka intensīva intraopertīva SLM izmeklēšana ir analogiska plānveida histoloģiskai izmeklēšanai.

Jādomā, ka imūnhistoķīmiskās metodes izmantošana sargātājlīmfmeglu steidzamajā izmeklēšanā jau tuvākā nākotnē uzlabos mikrometastāžu atrašanu, kas metodes vērtību vēl vairāk palielinās.

Sargātājlīmfmeglu biopsijas metodes kvalitātes izvērtēšanas kritēriji ir to identifikācija (jutība), viltus negatīvu rezultātu biežums un precizitāte. Pēc dažu autoru datiem [53, 56, 60, 63, 73, 180, 188], identifikācijas procents svārstās no 66 līdz 99%, ar viltus negatīviem rezultātiem – no 0% līdz 12%, bet izpildīšanas precizitāte (pareizums) ir no 92 līdz 100%. Mūsu pētījumos SLM identifikācijas metodes jutība, specifiskums un precizitāte attiecīgi ir 91,6%, 100% un 96,9%, bet viltus negatīva atrade – 3,1%.

Ticamu rezultātu iegūšanā nozīme ir ķirurga profesionālismam, viņa pieredzei krūts dziedzera ķirurģijā. Ārstam ar pietiekami lielu pieredzi (pēc Amerikas Ķirurģijas asociācijas datiem, ne mazāk kā 3–6 izmeklējumu mēnesī), viltus negatīva rezultāta procents samazinās līdz 5%, sargātājlīmfmegli tiek konstatēti 85–97% gadījumu [218, 252, 267, 268].

Analizējot SLM izmeklēšanas rezultātus, esam vairākkārt atsaukušies uz pamatprognostisko faktoru datiem, kas iegūti audzēja morfoloģiskās izmeklēšanas laikā.

Konstatējām, ka metastazēšanās sargātājlīmfmegzlos un pārējos limfmegzlos atkarīga no krūts vēža un metastāzes lieluma sargātājlīmfmegzlā, no audzēja diferenciācijas pakāpes (G_2 un G_3 konstatēts 82,1% gadījumu), no hormonu receptoru stāvokļa (negatīva ekspresija konstatēta 56,8% gadījumu), kā arī limfovaskulārās invāzijas (57,3% gadījumu). Neraugoties uz nelielu izmeklēto pacientu skaitu (11 pacientes ar metastāzēm SLM), tomēr konstatēta metastazēšanās korelācija ar pacientu vecumu, reproduktīvo periodu jaunām pacientēm; T_{1c} palielina audzēja izplatīšanās risku. *Gurleyik* ar līdzautoriem [202], *Choi* ar līdzautoriem [53] un *Saidi* ar līdzautoriem [72] atzīmēja prognostisko faktoru nozīmīgumu, kā arī hormonu receptoru un limfovaskulārās invāzijas lomu metastazēšanas procesā aksilārajos limfmegzlos. *Joseph* ar līdzautoriem [258], *Turner* ar līdzautoriem [60] un *van Iterson* ar līdzautoriem [269] uzskata, ka metastāzes lielums sargātājlīmfmegzlā un ekstrakapsulāra invāzija tajā var kalpot par pārējo limfmegzlu iesaistīšanas marķieri.

Onkogēnu *HER2/neu* noteikšana pētītajā materiālā pēc citu autoru datiem arī herceptīna ekspresijas esamība vai neesamība nekorelē ar reģionālo limfmegzlu stāvokli (metastāžu gadījumā abās limfmegzlu grupās herceptīna receptoru esamība konstatēta 57,9% gadījumu, ja metastāzes nekonstatē – 55,8% gadījumu). Neskatoties uz to, šā marķiera rādītāji tika ņemti vērā, izvēloties adjuvanto ķīmijterapiju; to apstiprina arī citu autoru pētījumi [21, 77, 270, 271].

Rezumējot, var teikt, ka SLM konstatēšana un SLMB ir pieteikami pamatots, lai izvērtētu reģionālā (aksilārā) limfātiskā kolektora stāvokli agrīnajās krūts vēža stadijās (T_{1a} , T_{1b} , T_{1c} un T_2) ar klīniski negatīviem limfmegzliem (N_0). No tā izriet, ka metastazēšanās un pārējo limfmegzlu iesaistīšanās riska faktori – audzēja lielums, histoloģiskā uzbūve, ļaundabīguma pakāpe, steroīdo hormonu receptoru negativitāte, limfovaskulāra invāzija un pacientes vecums – jāņem vērā kopā ar sargātājlīmfmegzla morfoloģiskā stāvokļa izvērtēšanu.

Orgānsaudzējošu operāciju gadījumā 93 slimniecēm atkarībā no audzēja un krūts lieluma attiecības, veikta sektorālā rezekcija, bet 83 slimniecēm - kvadrantektomija. Lai kontrolētu operācijas radikalitāti, tika histoloģiski pētītas rezekcijas līnijas: 3 slimniecēm konstatēti solitāri vēža kompleksi, līdz ar to bija nepieciešama paplašināta operatīva

iejaukšanās. Rūpīga rezekcijas malu apsekošana ir nozīmīgs operācijas radikalitātes rādītājs un sekmē recidīvu skaita samazināšnu [142, 272]. Pēc *R. Holland et al.* [260], rezekcija optimāli jāizdara vismaz 2 cm atstatu no audzēja malas, jo autori 59% gadījumu atraduši vēža šūnas 1,0 cm attālumā no audzēja redzamās robežas. Pēc *F. Meric et al.* datiem [150], pozitīvas rezekcijas malas ne vien palielina vietēja recidīva iespēju, bet arī 3,7 reizes palielina attālo metastāžu attīstības risku.

No otras puses, iejaukšanās radikalisms nedrīkst ietekmēt operēšanas kosmetiskos principus. Tāpēc 25 slimniecēm, lai saglabātu krūts formu, pielietota *S*, *B* un *W* plastika, modelējot paša orgāna audus, bet 14 slimniecēm, kuriem audzēja lokalizācija bija mediāla, orgānsaudzējošā operācija un limfmezglu disekcija veikta, izdarot atsevišķus griezumus.

Kā zināms, krūts vēža operācijas kombinējas ar aksilāro limfmezglu disekciju. Disekciju indikācijas un apjoms komplikāciju dēļ līdz pat šim laikam ir diskusiju objekts [39, 42, 137, 162, 163]. Pēc limfmezglu disekcijas, neraugoties uz paduses dobuma aktīvu aspirācijas drenāžu, visbiežākas komplikācijas ir limforeja, seroma, limfostāze un edēma, kuras ļoti bieži slimniecei izraisa invaliditāti.

Ja SLM nekonstatē metastāzes, tā sašaurina limfmezglu disekcijas apjomu, līdz ar to samazina arī pēcoperācijas komplikācijas. Slimniecēm, kurām veikta tikai SLMB, agrīnas pēcoperācijas komplikācijas bija tikai 4 (8,8%) slimniecēm, bet vēlīnu komplikāciju (seroma, limfostāze, sāpju sindroms) vispār nebija. Tajā pašā laikā pēc limfmezglu disekcijas agrīnās (29,5% un 32,2%) un vēlīnās (31,8% un 31,0%) komplikācijas (limforeja, limfostāze u. t.t.) abu grupu slimniecēm attiecīgi tika novērotas samērā bieži. Starojuma reakcijas (fibroze, neiropātija) var šīs komplikācijas padziļināt [16, 19, 33, 34, 44].

Slimniecēm, kam bija veikta tikai SLMB, bet nebija izdarīta ALMD, bija ne vien komplikāciju skaits, bet arī īsāks stacionārā pavadītais ārstēšanas laiks – no 4,4 pret 7,5 dienām sievietēm ar limfmezglu disekciju.

Analizējot ārstēšanas rezultātus, vietējie (lokālie) reģionārie recidīvi novēroti 12 (6,8%) slimniecēm, to skaitā 5 (5,6%) pētāmās grupas slimniecēm un 7 (8,0%) kontroles grupas slimniecēm. Ja sargātājlimfmezglos bija metastāzes ($pN_{1\ sn}$), recidīvi konstatēti 2 no 11 (18,2%) slimniecēm, bet gadījumos, kad metastāžu nebija ($pN_{0\ sn}$), bet bija veikta ALMD,

recidīvs novērots vienai pacientei no 33 (3,0%), bet negatīvu SLM gadījumā (pN_{0sn}) bez ALMD - divām no 45 (4,4%) slimniecēm.

No prognostiska aspekta nozīme ir faktam, ka slimniecēm ar negatīvu SLM biopsiju netika veikta ALMD. Pēc vairāku autoru datiem [58, 273-275], recidīvi atstātajos aksilāros limfmezglos atzīmēti no 0 līdz 1,4% gadījumu. Pēc *Giuliano et al.* [69], *Veronesi et al.* [61], *Reitsamer et al.* [276] un *Zavagno et al.* [277] datiem recidīvi negatīvu SLM gadījumu netika reģistrēti nevienā gadījumā. Analizējot 45 slimniekus, kuriem ALMD netika veikta, recidīvi aksilārajos un virsatslēgkaula limfmezglos 5–8 gadu laikā nebija konstatēti.

Kontroles grupā recidīvi konstatēti gadījumos, kad aksilārajos limfmezglos bija metastāzes (pN_1), četrām no 26 (15,4%) slimniecēm, bet ja to nebija (pN_0) - trīs no 61 (4,9%) slimnieces. Novērota recidīva biežuma korelācija ar audzēja lielumu un metastāžu esamību aksilārajos limfmezglos. Turklāt, lielākajai daļai slimnieču konstatēta zema un vidēja ļaundabības pakāpe, steroīdo hormonu negatīva ekspresija ar limfovaskulāru invāziju, kas norāda uz recidīva paaugstinātu un vidēju riska zonu [8, 17, 138, 147, 278-280].

Pēc autopsijas datiem, visbiežāk 90% krūts vēža slimnieču metastāzes rodas kaulos [19, 104, 167, 261]. Mūsu pētījumos attālās metastāzes konstatētas 12 (6,8%) slimniecēm, no tām četrām (4,5%) no slimnieču grupas, kurām bija veikta SLMB, un 8 (9,2%) no kontroles grupas. Metastāzes kaulos diagnosticētas divām slimniecēm no pētāmās grupas un 4 no kontroles grupas, bet metastāzes plaušās konstatētas divām un četrām slimniecēm attiecīgi.

NOBEIGUMS

Analizējot krūts vēža slimnieču ķirurģisko ārstēšanu, konstatēta rezultātu sakritība (bezrecidīvu periods un piecu gadu dzīvildze) pēc mastektomijas un orgānsaudzējošas operācijas. Analogiskus datus publicējis U.Vikmanis [2], analizējot krūts vēža ārstēšanas rezultātus pēc Latvijas Onkoloģijas centra materiāliem. Tika arī novērots, ka izdarot tipisku un ierobežotu limfmezglu disekciju (galvenokārt vecuma un blakusslimību dēļ, kā arī kad limfmezglu palielināšanos klīniski nenovēroja), tuvējie un attālie rezultāti praktiski bija veinādi. Disekcijā iegūto limfmezglu stāvokļa izvērtējumam ir ne vien prognostiska nozīme, bet tas arī precizē audzēja procesa stadiju, lai pareizi plānotu turpmāko adjuvantu terapiju. Pēc tam, kad parādījās darbi par t.s. sargātālimfmezgliem, to skaitā arī KV ķirurģijā, mēs sākam šo metodi izmantot slimniecēm ar KV agrīnā slimības stadijā. Turklāt nozīme bija SLM identificēšanai pēc abām iepriekš aprakstītām metodēm, lai varētu operācijas laikā novērtēt aksilārā limfas kolektora stāvokli un izvēlēties optimālu limfmezglu disekcijas apjomu atkarībā no tā, vai tajos ir vai nav metastāzes.

Kā jau minēts, SLM pētījumu dati 89 KV slimniecēm salīdzināti ar datiem, kas bija iegūti no 87 kontroles grupas slimniecēm, kam bija veikta orgānsaudzējoša operācija un standarta aksilāro limfmezglu disekcija. Analizējot iegūtos rezultātus, konstatēts, ka 96,6% gadījumu SLM identificēti ar izotopu asociatīvo metodi, bet 95,5% slimnieču – ar kontrasta vizualizācijas metodi. Tātad abu metožu kombinēšana veicināja SLM atrašanu visām 89 slimniecēm. Pavisām kopā pētīti 195 SLM jeb vidēji 2,2 vienai slimniecei.

Lai noskaidrotu aksilārā limfas kolektora stāvokļa novērtēšanas metodes pamatojumu, 33 (37,1%) slimniecēm ar negatīviem SLM, veicām aksilāro limfmezglu standarta disekciju. 32 (96,9%) slimniecēm no šām slimniecēm (ar negatīviem SLM) aksilāro limfmezglu disekcijā izdalītajos limfmezglos morfoloģiski netika konstatētas metastāzes (patiesi negatīvs rezultāts). Tikai vienai slimniecei (3,1%) ar mediāli lokalizētu T₂ audzēju bija konstatētas vēža metastāzes nesargājošos limfmezglos II limfmezglu disekcijas līmenī (viltus negatīvs rezultāts).

Turklāt 11 (12,4%) slimniecēm SLM konstatētas vēža metastāzes (pN_{1sn}), kuru dēļ viņām izdarīta aksilāro limfmezglu disekcija: 9 (81,8%) slimniecēm tajos vēža metastāzes

netika konstatētas (patiesi pozitīvs rezultāts). Tikai divām slimniecēm (18,2%) II līmeņa limfmezglu disekcijā konstatētas metastāzes.

Kopumā 44 (49,4%) slimniecēm vienlaikus ar SLM izmeklēšanu tika veikta standarta aksilārā limfmezglu disekcija. Izvērtējot 531 limfmezglu morfoloģisko statusu pēc dažādiem prognostiskiem faktoriem, tika noteikta SLMB jutība, specifiskums un pareizums (rūpība) – attiecīgi 91,6%, 100% un 96,9%.

No pārējām 45 (50,6%) slimniecēm, kurām audzējs bija neliels, sargātājlifmezglos metastāžu nebija (izmeklēti 89 limfmezgli), bet prognostiskie faktori bija labvēlīgi, izdarītas orgānsaudzējošas operācijas bez aksilāro limfmezglu disekcijas.

Kontroles grupas (ar aksilāro limfmezglu disekciju) 26 (29,9%) slimniecēm aksilāros limfmezglos konstatēja metastāzes (pN_1), kas korelēja ar audzēja lielumu, histoloģisko struktūru, diferenciācijas pakāpi un LVI. 61 (70,1%) slimniecei, kam bija labāki prognostiskie faktori, metastāzes limfmezglos neatrada (pN_0).

Neraugoties uz to, ka aksilāro limfmezglu disekcija veikta abās grupās identiski, tomēr vitālā krāsošana ar limfotropu krāsvielu ļāva 6 (6,7%) gadījumos suboperatīvi identificēt atipiski izvietotos limfmezglus, bet limfoscintigrāfija noteica individuālos limfas atces ceļus. Krāsošanas metode atviegloja arī limfmezglu, it īpaši sīko limfmezglu, atrašanu un izdalīšanu no makropreparāta audiem, lai tos varētu histoloģiski izmeklēt. No paduses audiem izdalīto limfmezglu skaits vidēji bija lielāks pamatgrupā salīdzinājumā ar kontroles grupu (attiecīgi 12,1 un 10,4). Bez tam 44 (49,4%) pamatgrupas pacientēm veikta papildu operācijas lauka kontrole ar gamma detektoru, lai noteiktu SLMB un limfmezglu disekcijas adekvātumu.

Salīdzinošs abu operācijas metožu vērtējums pierādīja, ka slimniecēm, kam veikta orgānsaudzējoša operācija un SLMB ir mazāk agrīno un attālo komplikāciju pēcoperācijas periodā. Tā, piemēram, agrīnas komplikācijas bija 4 (8,8%) slimniecēm no 45, bet no 131 slimniecei, kam bija veikta aksilāro limfmezglu disekcija, agrīnas komplikācijas novēroja 41 (31,3%) pacientēm. Vēlīnas komplikācijas bija 41 (31,3%) slimniecei no grupas, kam bija veikta ALMD.

Slimnīcā pavadītais laiks slimniecēm, kam bija veikta krūts saudzējoša operācija un SLMB, samazinājās līdz 4,4 dienām, bet slimniecēm, kam bija veikta ALMD tas bija 7,5 dienu ilgs.

Audzēja lokāls recidīvs pamatgrupā novērots 5 (5,6%) slimniecēm, bet kontroles grupā – 7 (8,0%) slimniecēm, arī attālas metastāzes parādījās attiecīgi 4 (4,5%) un 8 (9,2%) pacientēm. Recidīvi aksilārajā apvidū netika konstatēti nevienai pamatgrupas pacientei, it īpaši gadījumos, kad standarta ALMD netika izdarīta.

Analizējot attālos ārstēšanas rezultātus konstatēts, ka izdzīvošana bez recidīva pamatgrupas un kontroles grupas slimniecēm bija attiecīgi 94,3% un 91,9%, bet piecu gadu dzīvildze attiecīgi – 90,9% un 88,4%.

Literatūras apskatā konstatējām, ka pastāv dažādi uzskati par to, kā mūsu dienās būtu jāoperē slimnieces ar krūts vēzi atkarībā no audzēja tipa, lokalizācijas un lieluma. Šim jautājumam veltīts daudz darbu, ieviesti dažādi izmeklēšanas un ārstēšanas standarti šai slimnieču kategorijai, tomēr tie ne vienmēr adekvāti atspoguļo slimības gaitas daudzveidību. Veiktajā darbā tika mēģināts atbildēt uz šo jautājumu, piedāvājot agrīnā vēža stadijā orgānsaudzējošu operāciju, aizvietojot tradicionālo ALMD ar sargātājlimfmezglu biopsiju. Var piekrist arī daudzu autoru uzskatiem, ka tikai plašs mammogrāfisks skrīnings sekmē agrīnu krūts vēža diagnostiku. SLMB metode izmantojama tieši slimniecēm ar agrīno krūts vēža stadiju (T_{1a} , T_{1b} , T_{1c}). Pateicoties tai, tiek precizēta slimības stadija un noteiktas indikācijas turpmākai adjuvantai terapijai. Svarīgs moments, kas uzlabo SLM (īpaši tad, ja audzējs ir T_{1b} un T_{1c} liels) biopsijas kvalitāti, ir imūnhistoķīmiskās (IHĶ) metodes ieviešana steidzamās histoloģiskās izmeklēšanas laikā.

Uzkrājot materiālus un pieredzi, kā arī balstoties uz aksilāro limfmezglu stāvokļa novērtējumu, piedāvātā metode var gūt noteiktu nozīmi, nosakot slimības stadiju arī plašāka ļaundabīga procesa gadījumā (T_2 un T_3) pirms neoadjuvantās ķīmijas, staru un hormonālās terapijas ordinēšanas.

Prof. V.Semiglazovs [84] kādā publikācijā par krūts vēža ķirurģisko ārstēšanu īpaši akcentē, ka krūts dziedera saglabāšana vēža ārstēšanas procesā ir pasaules klīniskās onkoloģijas lielākais sasniegums. Līdz ar to, SLMB un orgānsaudzējoša operācija atbilst

mūsdienu agrīnās krūts vēža formas operācijas principiem. Bez tam, sašaurinot limfmezglu disekcijas apjomu, samazinās aksilārā un plecu joslas reģiona funkciju traucējumu biežums, kas gala rezultāta uzlabo šās kategorijas sieviešu dzīves kvalitāti, kā arī agrīnos un attālos ārstēšanas rezultātus.

SECINĀJUMI

1. Aksilārie sargātājlīmfmegzgli (SLM) agrīnajā krūts vēža (KV) stadijā ($T_{1a,b,c}$ un $N_{0 sn}$) identificēti visām slimniecēm, izmantojot gan izotopu asociēto (96,6%), gan vizuālo kontrasta (95,5%) metodi. Turklāt pirms operācijas veiktā limfoscintigrāfija sniedza informāciju par SLM skaitu un lokalizāciju un 4,5% norādīja uz limfas drenāžu parasternālajā kolektorā.
2. SLM konstatēšana visām 89 (100%) slimniecēm, ņemot vērā 3,1% gadījumu viltus negatīvos rezultātus un 96,9% gadījumu patiesi negatīvos rezultātus, ir galvenie sargātājlīmfmegzglu biopsijas (SLMB) kvalitātes kritēriji. Metodes jutība, specifiskums un testa pareizums (kopējā vērtība) bija attiecīgi 91,6%, 100% un 96,9% gadījumu.
3. Konstatētie SLM, kuros 96,9% slimnieču nebija metastāzes, precīzi atspoguļoja aksilārā limfātiskā kolektora stāvokli, tādēļ nebija nepieciešamības veikt līmfmegzglu disekciju. Tas norāda, ka SLMB ir adekvāta un perspektīva metode, lai varētu veikt pareizu audzēja procesa noteikšanu.
4. Agrīnu KV stadiju ($T_{1a,b,c}$ T_2 un N_0) ķirurģiskās ārstēšanas adekvāta metode ir radikāla sektorāla krūts dziedzera rezekcija vai kvadrantektomija kopā ar SLMB. Turklāt iegūtie rezultāti bija analogiski tiem, kas iegūti, izdarot orgānsaudzējošu operāciju ar standarta aksilāro līmfmegzglu disekciju (ALMD).
5. Izvēloties līmfmegzglu disekcijas apjomu un turpmāko adjuvanto terapiju, jāņem vērā audzēja procesa galvenie prognostiskie faktori, kuri korelējas ar aksilāro līmfmegzglu metastātiskiem bojājumiem.
6. Salīdzinoša pēcoperāciju komplikāciju analīze, kas veikta abu grupu slimniecēm, pierādīja, ka slimnieču grupā, kurām veica orgānsaudzējošo operāciju kopā ar SLMB, samazinājas komplikāciju biežums. Līdz ar to samazinājās arī slimnieču ārstēšanās stacionārā no 7,5 līdz 4,4 dienām.
7. Onkoloģiski pamatotas krūts un reģionārā limfātiskā kolektora operatīvās iejaukšanās apjoma samazināšana agrīnajās KV stadijās saglabāja ne vien orgāna formu, bet arī samazināja pleca locītavas funkcijas traucējumus un augšējās ekstremitātes tūsku. Tas uzlaboja slimnieču dzīves kvalitāti, mazināja attālo komplikāciju iespējas.

8. Ārstēšanas rezultāti, bezrecidīvu periods un piecu gadu dzīvildze ļauj uzskatīt, ka piedāvātās metodes izmantošana ir mērķtiecīga un ieteicama turpmākai pielietošanai klīniskajā onkoķirurgijā.

DARBA NOVITĀTE

Pirmo reizi Latvijā onkoloģijas klīniskajā praksē ieviesta sargātājlimfmezglu izmeklēšanas metode krūts dziedzera vēža agrīnajā stadijā.

Pēc konsultēšanās ar valodniekiem autors ieteicis arī latvisko terminu „sargātājlimfmezgls” (angļu val. *sentinel lymph node*; krievu val. *сторожевой лимфатический узел*).

Pamatojoties uz vairāku faktoru analīzi un iegūtajiem datiem pētāmo slimnieču grupā, kā arī salīdzinot tos ar rezultātiem, kas iegūti kontroles grupas slimniecēm, kurām bija veikta orgānsaudzējoša operācija (radikāla rezekcija un krūts dziedzera kvadrantektomija) ar aksilāro limfmezglu disekciju, tika pierādīts, ka galvenā limfātiskā kolektora stāvokļa noteikšanai pilnīgi pietiekama (adekvāta) ir sargātājlimfmezgla biopsija. Pētīta un pamatota limfmezglu disekcijas apjoma samazināšanas mērķtiecība, izdalot tikai tos sargātājlimfmezglus, kuros nav metastāžu, vai izdarot I un II līmeņa limfmezglu disekciju, ja konstatētas mikrometastāzes.

Veiktie pētījumi pierādīja metodes nozīmīgumu, lai konstatētu sargātājlimfmezglus pirms operācijas un tās laikā. Pie tam radioizotopiskā skenēšana pirmsoperācijas etapā sniedz vērtīgu informāciju par sargātājlimfmezglu skaitu un lokalizāciju, bet vitālā krāsošana atvieglo limfmezglu atrašanu taukaudos, kā arī parāda limfas atteces variabilitāti. Bez tam iegūta arī papildu informācija par limfas drenāžu uz citiem limfas kolektoriem, konkrēti - uz parasternāliem limfmezgliem. Rezumējot, var teikt, ka dota metode ļauj suboperatīvi kontrolēt ne vien sargātājlimfmezglu disekcijas adekvātumu gadījumos ja tā tiek veikta.

Konstatēta sakarība starp vairākiem prognostiskiem faktoriem, kuri raksturo audzēja procesu ar vai bez metastazēm sargātājlimfmezglos un citos (pārejos) limfmezglos. Novērota arī savstarpēja sakarība starp hormonāliem receptoriem un limfovaskulāro invāziju (LVI) audzēja, ja reģionārajā aksilārajā limfātiskajā kolektorā konstatētas metastāzes.

Praktiskas rekomendācijas

1. Krūts vēža slimniecēm agrīnaja stadijā (T_{1a}, T_{1b}, T_{1c}) ar klīniski negatīviem aksilāriem limfmezgliem un audzēja ārējo lokalizāciju ieteicama orgānsaudzējoša operācija un sargātājlimfmezglu izmeklēšana.
2. Orgānsaudzējošas operācijas apjoms jākorrigē pēc audzēja un krūts dziedera lieluma attiecības.
3. Ja sargātājlimfmezglos metastāzes nekonstatē, tad orgānsaudzējošas operācijas laikā veic SLM biopsiju.
4. Ja sargātājlimfmezglos metastāzes tomēr konstatē, indicēta aksilāro limfmezglu disekcija.
5. Gadījumos, kad sargātājlimfmezglos konstatē mikrometastāzes, ieteicama pirmo divu līmeņu limfmezglu disekcija pēc *Berg*.
6. Izvēloties limfmezglu disekcijas apjomu, jāņem vērā audzēja procesa bioloģiskais raksturojums (diferenciācijas pakāpe, hormonāls statuss, LVI).

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪTO TĒMU

1. Januskevics S., Vikmanis U., Srebnijs A., Eglitis J., Januskevics V. The sentinel lymph node biopsy: Modern strategy for axillary dissection in early breast cancer. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences* 2010; (pieņemts publicēšanai).
2. Янушкевич С.В., Викманис У.Э., Стороженко Г.К., Грюнберг А.А., Янушкевич В.Ю. Органосохраняющие операции в сочетании с биопсией сторожевых лимфатических узлов при ранних стадиях рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2010; (pieņemts publicēšanai).
3. Янушкевич С.В., Викманис У.Э., Сребный А.Ю., Янушкевич В.Ю. Результаты органосохраняющих операций в сочетании с биопсией сторожевых лимфатических узлов в комбинированном лечении рака молочной железы. *Новости Хирургии* 2010; **2**: 115-18.
4. Янушкевич С.В., Эглитис Я.В., Стороженко Г.К., Янушкевич В.Ю. Биопсия аксиллярных сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющих операциях ранних стадий рака молочной железы. *Новости Хирургии* 2009; **3**: 121-26.
5. Sjakste J., Sjakste T., Januskevics S., Lauberte L., Collan Y., Vikmanis U., Sjakste N. Loss of heterozygosity in an intron of PROS-27K gene relevelated by microsatellite analysis. *Acta Biol Lithuan* 2003; **3**: 75-79.
6. Ратиани М.С., Викманис У.Э., Янушкевич С.В., и др. Функционально-сберегающие операции в лечении первично-операбельного рака молочной железы. *Маммология* 1997; **4**: 27-31.

Starptautiskajās konferencēs

1. S.Januškevičs, V.Krūmiņš, A.Bērziņš, J.Eglītis, G.Storoženko, V.Januškevičs. Aksilārā sargātājlimfmezgla biopsija krūts vēža orgānsaudzējošā ķirurģijā. (*mutisks ziņojums*) **Pasaules Latviešu ārstu 6. kongress** (Rīga, 2009.gada 20. jūnijs).
2. S.Januskevics, J.Eglitis, A.Srebnijs, A.Berzins, G.Storozenko, V.Krumins, V.Januskevics. Axillary sentinel lymph node biopsy following breast conservation for early cancer. (stenda referāts). *Tēžu krājums*. 48. lpp. **The 6th Meeting of the Baltic Association of Surgeons** (Druskininkai, Lietuva, 2009.g. 24.-26. maijs).
3. S.Januskevics, V.Krumins, J.Eglitis, A.Srebnijs, E.Purmalis, G.Storozenko. Breast conserving surgery for early cancer: Axillary dissection versus sentinel lymph node biopsy. (referāts). *Tēzes publicētas kongresa materiālu krājumā*. 77. lpp. **4th Baltic Congress of Oncology** (Tartu, Igaunija, 2006.g. 24.-26. maijs).
4. Янушкевич С.В., Берзиньш А.Я., Сребный А.Ю., Пурмалис Э.В., Вевере И. Биопсия сторожевого лимфоузла в хирургическом лечении рака молочной железы (*mutisks ziņojums*). *Publicēts tēžu krājumā*. 143. lpp. „**Белые ночи Санкт-Петербурга**” : **Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы** (Otrā Starptautiskā gadskārtējā konference, Sanktpēterburga, Krievija, 2005.g. 22.-23.jūnijs).
5. Янушкевич С.В., Круминьш В.В., Эглитис Я.В., Стороженко Г., Вевере И. Биопсия сторожевого лимфоузла при раке молочной железы: трёхлетний опыт работы (referāts). *Publicēts tēžu krājumā*. **111**: 145. lpp. „**Белые ночи Санкт-Петербурга**” : **Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы** (Pirmā Starptautiskā gadskārtējā konference, Sanktpēterburga, Krievija, 2004.g. 24.-25.jūnijs).
6. Янушкевич С.В., Круминьш В.В., Эглитис Я.В., Стороженко Г., Вевере И. Аксиллярный сторожевой лимфатический узел при операбельном раке молочной железы (referāts). *Pilns teksts publicēts kongresa materiālu krājuma 2.daļā*: 85.-86. lpp. **III Съезд онкологов и радиологов СНГ** (Minska, Baltkrievija, 2004.g. 25.-27. maijs).
7. Ратиани М.С., Янушкевич С.В., Викманис У.Э., Пудане И.Я., Янушкевич В.Ю., Ратиани С.М. Сравнительная оценка хирургического и комбинированного методов в лечении операбельного рака молочной железы. **85**: с.134. **III Съезд онкологов и радиологов СНГ** (Minska, Baltkrievija, 2004.g. 25.-27. maijs).
8. J.Eglitis, V.Krumins, A.Berzins, G.Storozenko, A.Stengrevics, S.Januskevics, E.Purmalis, A.Srebnijs, V.Januskevics. Historical view on visualization and verification of axillary lymph nodes in case of breast cancer. (*stenda referāts*) *Eur J Surg Oncol* 2004; **Suppl 1**: 147 p. **European Society of Surgical Oncology (ESSO) Congress** (Budapešta, Ungārija, 2004.g. 17.janvāris).

9. V.Krumins, A.Berzins, S.Januskevics, J.Eglitis, E.Purmalis, A.Srebnijs, I.Klestrupe, G.Storozenko, I.Vevere. Sentinel node mapping in early breast cancer patients. *Publicēts tēžu krājumā: 200: 232. lpp. 3rd Baltic Congress of Oncology* (Viļņa, Lietuva, 2002.g. 2.-4. maijs).
10. V.Krūmiņš, A.Bērziņš, J.Eglītis, I.Klestrupe, S.Januškevičs Paduses sargmezgla izmeklēšana, precizējot agrīna vēža stadiju. *Publicēts tēžu krājumā: 104. lpp. Pasaules Latviešu ārstu 4. kongress* (Rīga, 2001.gads).

Latvijā rīkotajās konferencēs

1. S.Januškevičs, U.Vikmanis, J.Eglītis, V.Januškevičs Aksilārā sargātājlīmfmegzla biopsija (*mutisks ziņojums*). **RSU gadskārtējā zinātniskā konference** (Rīga, 2009.g. 2.aprīlis).
2. S.Januškevičs. Aksilārā sargātājlīmfmegzla biopsija un saudzējoša krūts operācija vēža agrīnajā stadijā (*mutisks ziņojums*). **Latvijas Onkologu asociācijas zinātniski izglītojoša sēde** (Rīga, 2009.g. 27.februāris).
3. S.Januškevičs, U.Vikmanis, A.Bērziņš, A.Srebnijs, E.Purmalis, G.Storozenko. Aksilārā sargātājlīmfmegzla biopsija krūts vēža saudzējošā ķirurģijā (*stenda referāts*). **RSU gadskārtējā zinātniskā konference** (Rīga, 2008.g. 13.-14.marts).
4. S.Januškevičs. Aksilārā „sargmezgla” biopsija krūts saudzējošā ķirurģijā agrīna vēža stadijā. (*mutisks ziņojums*) **Trešā RAKUS gadskārtējā zinātniskā konference (Oncology Update)** (Rīga, 2007.g. 5.novembris).
5. S.Januškevičs. Krūts saudzējošas operācijas: LOC pieredze 2002-2005. (*mutisks ziņojums*) **Otrā RAKUS gadskārtējā (Oncology Update) Latvijas Onkologu asociācijas un Latvijas Krūts slimību asociācijas zinātniskā konference „Krūts vēzis: Problemas un risinājumi,”** (LOC, Rīga, 2006.g. 3.novembris).
6. S.Januškevičs. Krūts vēzis *in situ*: ķirurga viedoklis – ārstēšanas taktika. (*mutisks ziņojums*) **Latvijas Krūts slimību asociācijas sēde: „Krūts vēzis *in situ*”** (Rīga, 2005.g. 7. janvāris).

VĒRES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; **58**: 71-96.
2. Vikmanis U. (1999) *Krūts vēzis*. Rīga.
3. Fisher B. Biological research in the evolution of cancer surgery: a personal perspective. *Cancer Res* 2008; **68**: 10007-20.
4. Cady B. The changing role of the surgical oncologist. *Surg Clin North Am* 2000; **80**: 459-69.
5. Axelsson CK, Mouridsen HT, Durning M, Moller S. Axillary staging during surgery for breast cancer. *Br J Surg* 2007; **94**: 304-9.
6. Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 653-60.
7. Group EBCTC. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1444-55.
8. EORTC. (1998) *Manual for clinical research in breast cancer*. Experta Medica, The Netherlands.
9. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1456-61.
10. Julian TB, Patel N, Dusi D, Olson P, Nathan G, Jasnosz K, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; **182**: 407-10.
11. Kingston RD, Bridger J, Smith CJ, Jeacock J, Robinson C. Axillary sampling and radiotherapy does not compromise the patient with early breast cancer: Trafford database experience. *Eur J Surg Oncol* 1995; **21**: 364-7.
12. Montague ED, Ames FC, Schell SR, Romsdahl MM. Conservation surgery and irradiation as an alternative to mastectomy in the treatment of clinically favorable breast cancer. *Cancer* 1984; **54**: 2668-72.
13. Olson JE, Neuberg D, Pandya KJ, Richter MP, Solin LJ, Gilchrist KW, et al. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma: results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1997; **79**: 1138-49.
14. Overgaard M. Radiotherapy as part of a multidisciplinary treatment strategy in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; **37 Suppl 7**: S33-43.

15. Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer* 2000; **88**: 2260-6.
16. Летягин ВП. (2004) *Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению*. Миклош, Москва.
17. Портной СМ, Лактионов, К.П., Барканов, А.И. . Эффективность органосохраняющих операций при раке молочной железы T1-2 N0 M0. *Вопросы Онкологии* 1998; **4**: 439-42.
18. Ратиани МС. Обоснование адекватности и оценка эффективности современных методов лечения рака молочной железы. *Автореф докт дисс* 1996
19. Семиглазов ВФ, Нургазиев, Л.Ш. (2001) *Опухоли молочной железы (лечение и профилактика)*. Алматы.
20. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; **305**: 6-11.
21. Brady EW. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J* 2002; **8**: 97-100.
22. Coskun U, Gunel N, Onuk E, Yilmaz E, Bayram O, Yamac D, et al. Effect of different neoadjuvant chemotherapy regimens on locally advanced breast cancer. *Neoplasma* 2003; **50**: 210-6.
23. Ellis P, Smith I, Ashley S, Walsh G, Ebbs S, Baum M, et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 107-14.
24. Hamilton A, Hortobagyi G. Chemotherapy: what progress in the last 5 years? *J Clin Oncol* 2005; **23**: 1760-75.
25. Jackisch C, Rezai M, Eiermann W, Jonat W, Kaufmann M. [Management of breast cancer treatment -- a multidisciplinary approach]. *Zentralbl Gynakol* 2004; **126**: 303-5.
26. Mamounas EP, Fisher B. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2001; **28**: 389-99.
27. Pendas S, Jakub J, Giuliano R, Gardner M, Swor GB, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ or with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Control* 2004; **11**: 231-5.

28. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, Moiseyenko VM, Ivanova OA, Seleznev IK, et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol* 1994; **5**: 591-5.
29. Smith JA, 3rd, Gamez-Araujo JJ, Gallagher HS, White EC, McBride CM. Carcinoma of the breast: analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer* 1977; **39**: 527-32.
30. van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Therasse P, van de Velde CJ. Impact of locoregional treatment on the early-stage breast cancer patients: a retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2003; **39**: 2192-9.
31. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001: 96-102.
32. Cataliotti L, Distante V, Rontini M, Ponzano C, Manetti A, Falli F. [Role of axillary dissection in breast carcinoma]. *Chir Ital* 1995; **47**: 23-31.
33. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; **52**: 1207-19.
34. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986; **73**: 580-4.
35. Liljegren G, Holmberg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1997; **33**: 193-9.
36. Margolese RG. Axillary surgery in breast cancer--there still is a debate. *Eur J Cancer* 1993; **29A**: 801.
37. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2000; **50**: 292-307; quiz 8-11.
38. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994; **73**: 664-7.
39. Sinha PS, Thrush S, Bendall S, Bates T. Does radical surgery to the axilla give a survival advantage in more severe breast cancer? *Eur J Cancer* 2002; **38**: 1474-7.
40. Tadych K, Donegan WL. Postmastectomy seromas and wound drainage. *Surg Gynecol Obstet* 1987; **165**: 483-7.

41. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996; **131**: 301-8.
42. Chetty U, Jack W, Prescott RJ, Tyler C, Rodger A. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. Edinburgh Breast Unit. *Br J Surg* 2000; **87**: 163-9.
43. Dowlatshahi K, Snider HC, Jr., Kim R. Axillary node status in nonpalpable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995; **2**: 424-8.
44. Ganz PA. The quality of life after breast cancer--solving the problem of lymphedema. *N Engl J Med* 1999; **340**: 383-5.
45. Семиглазов ВФ (2002) Меняющаяся роль хирургического и системного лечения операбельного рака молочной железы. Материалы VI Российской онкологической конференции, pp. 10-2, Москва.
46. Высоцкая ИВ, Летягин, В.П., Абашин, С.Ю., Погодина, Е.М. (2000) *Лечение ранних форм рака молочной железы*. Москва.
47. Бохман ЯВ, Винтельгальтер, С.Ф., Стингревиц, А.А. (1980) *Лимфографическая диагностика в онкологической клинике*. "Зинатне", Рига.
48. Дуда ЯС. Лимфографическая диагностика метастатического поражения регионарных лимфоузлов у больных с опухолями молочной железы. *Автореф канд дисс* 1970
49. Сигал ЕИ, с соавт. (1996) Видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия при раке молочной железы. Материалы 1-го Съезда онкологов стран СНГ, pp. 515-6, Москва.
50. Холдин СА. (1960) *Расширенная подмышечно-грудинная мастэктомия при раке молочной железы*. Проблемы Онкологии. Труды института онкологии, Ленинград.
51. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000; **232**: 81-9.
52. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, Hock KL, Kemp LC, Young DC. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg* 2002; **183**: 23-7.
53. Choi SH, Barsky SH, Chang HR. Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer. *Breast J* 2003; **9**: 153-62.

54. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; **227**: 645-51; discussion 51-3.
55. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; **220**: 391-8; discussion 8-401.
56. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 2345-50.
57. Jaskiewicz J, Piechocki J, Chmielewski R. Lymphatic mapping and intraoperative identification of the sentinel node N0 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1998; **24**: 248.
58. Roumen RM. Recurrence in the axilla after sentinel lymph node biopsy for breast cancer - EJSO 2002; 28: 199. *Eur J Surg Oncol* 2002; **28**: 685.
59. Stotter A. Revised prognostic table to guide practitioners advising patients on adjuvant systematic therapy in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; **33**: 1211-2.
60. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000; **89**: 574-81.
61. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005; **16**: 383-8.
62. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; **241**: 319-25.
63. Changsri C, Prakash S, Sandweiss L, Bose S. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *Breast J* 2004; **10**: 392-7.
64. Chu KU, Giuliano AE. Potential and pitfalls of sentinel node detection in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000; **157**: 237-49.
65. Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**: 211S-5S.
66. Cox CE, White L, Stowell N, Clark J, Dickson D, Furman B, et al. Clinical considerations in breast cancer sentinel lymph node mapping: a Moffitt review. *Breast Cancer* 2004; **11**: 225-32; discussion 64-6.

67. Edwards MJ, Whitworth P, Tafta L, McMasters KM. The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000; **180**: 257-61.
68. Galimberti V. International Breast Cancer Study Group Trial of sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 210-1.
69. Giuliano AE. Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 52S-5S.
70. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. 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* 2000; **18**: 2560-6.
71. Noguchi M. Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; **84**: 261-71.
72. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 2004; **70**: 101-5; discussion 5.
73. Nagashima T, Yagata H, Nikaido T, Horiuchi F, Koda K, Miyazaki M. Follow-up of cases with false-negative pathologic sentinel nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2004; **11**: 175-9.
74. Noguchi M. Internal mammary sentinel node biopsy for breast cancer: is it practicable and relevant? (Review). *Oncol Rep* 2002; **9**: 461-8.
75. Rosser RJ. A Point of View: Trauma is the Cause of Occult Micrometastatic Breast Cancer in Sentinel Axillary Lymph Nodes. *Breast J* 2000; **6**: 209-12.
76. Birner P, Oberhuber G, Stani J, Reithofer C, Samonigg H, Hausmaninger H, et al. Evaluation of the United States Food and Drug Administration-approved scoring and test system of HER-2 protein expression in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 1669-75.
77. Blackwell KL, Dewhirst MW, Liotcheva V, Snyder S, Broadwater G, Bentley R, et al. HER-2 gene amplification correlates with higher levels of angiogenesis and lower levels of hypoxia in primary breast tumors. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 4083-8.
78. Guerst-Moespot J LB, Benroad ThJ, Sweep CJ. Twenty years of experience with the steroid receptor. External Quality Assessment Program. *Int J Oncol* 2000; **1**: 13-22.
79. Konecny GE, Meng YG, Untch M, Wang HJ, Bauerfeind I, Epstein M, et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 1706-16.

80. Moghal N, Sternberg PW. Multiple positive and negative regulators of signaling by the EGF-receptor. *Curr Opin Cell Biol* 1999; **11**: 190-6.
81. Osborne CK, Schiff R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 1616-22.
82. Rabindran SK. Antitumor activity of HER-2 inhibitors. *Cancer Lett* 2005; **227**: 9-23.
83. Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998; **82**: 2382-90.
84. Семиглазов ВФ. Хирургическое лечение рака молочной железы. История и современность. *Практическая Онкология* 2002; **3**: 21-8.
85. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; **20**: 497-555.
86. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of breast. *New York Med Rec* 1894: 746.
87. Margottini M. Recent developments in the surgical treatment of breast carcinoma. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1952; **8**: 176-8.
88. Urban JA. Extension of radical mastectomy to include the internal mammary lymph node chain. *West J Surg Obstet Gynecol* 1955; **63**: 463-9.
89. Urban JA. Experience with the extended radical mastectomy. *Cancro* 1970; **23**: 319-24.
90. Veronesi U, Zingo L. Extended mastectomy for cancer of the breast. *Cancer* 1967; **20**: 677-80.
91. Ратиани МС, Янушкевич, С.В., Викманис, У.Э., с соавт. (2004) Сравнительная оценка хирургического и комбинированного методов в лечении операбельного рака молочной железы. Материалы 1-ой международной ежегодной конф. "Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы". **Vol. 85**, р. 134, Санкт-Петербург.
92. Янушкевич ВЮ (1974) Значение хромолимфографии в оценке степени радикализма хирургических вмешательств при раке молочной железы. Автореф. канд. дисс., Ленинград.
93. Dahl-Iversen E, Tobiassen T. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma. *Ann Surg* 1969; **170**: 889-91.
94. Wangensteen OH. Another look at the super-radical operation for breast cancer. *Surgery* 1957; **41**: 857-61.

95. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948; **2**: 7-13.
96. Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1965; **121**: 1221-30.
97. Urban JA. Primary surgical treatment of breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1988; **4**: 234-43.
98. Morris J, Royle GT, Taylor I. Changes in the surgical management of early breast cancer in England. *J R Soc Med* 1989; **82**: 12-4.
99. Dargent M (1972) Le traitement du cancer du sein. In: *A propose du symposium de Strasbourg*. Vol. **1(30)**, pp. 1975-6.
100. Mossetti C, Monzeglio C, Carnino F, Tafuri G, Fuda G, Antonioli G, et al. [Radical surgery in carcinoma of the breast]. *Minerva Chir* 1988; **43**: 21-5.
101. Singletary ES. (2000) *Breast Cancer*. Houston.
102. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer--a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res* 1980; **40**: 3863-74.
103. Fisher B. Breast cancer. *Postgrad Med* 1969; **45**: 73-8.
104. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1233-41.
105. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg* 1994; **18**: 63-9.
106. Keynes G. Breast Conserving Surgery. *BMJ* 1937; **2**: 643-7.
107. Keynes G. The Place of Radium in the Treatment of Cancer of the Breast. *Ann Surg* 1937; **106**: 619-30.
108. Fisher B. The revolution in breast cancer surgery: science or anecdotalism? *World J Surg* 1985; **9**: 655-66.
109. Kurtz JM. Should surgery remain the initial treatment of "operable" breast cancer? *Eur J Cancer* 1991; **27**: 1539-42.
110. Stegner HE. [Pathological and anatomical aspects of organ-preserving therapy in the early stages of breast cancer]. *Osterr Z Onkol* 1975; **2**: 136-44.
111. Clark RM, Wilkinson RH, Miceli PN, MacDonald WD. Breast cancer. Experiences with conservation therapy. *Am J Clin Oncol* 1987; **10**: 461-8.

112. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**: 1659-64.
113. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; **31A**: 1574-9.
114. Лелягин ВП (2004) Органосохраняющие методы лечения больных первичным раком молочной железы. Состояние и перспективы развития. Материалы VIII Российского онкол. конгресса, pp. 16-22, Москва.
115. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2326-33.
116. Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. *Online J Curr Clin Trials* 1993; **Doc No 32**: [23,227 words; 195 paragraphs].
117. Gastrin G. [The Breast Program--25-year role of the health service]. *Sairaanhoitaja* 1997; **70**: 22-3.
118. Hakama M, Pukkala E, Soderman B, Day N. Implementation of screening as a public health policy: issues in design and evaluation. *J Med Screen* 1999; **6**: 209-16.
119. Lindfors KK, Rosenquist CJ. The cost-effectiveness of mammographic screening strategies. *JAMA* 1995; **274**: 881-4.
120. Miller AB. Early detection of breast cancer in the emerging world. *Zentralbl Gynakol* 2006; **128**: 191-5.
121. Miller AB. Screening for breast cancer -is there an alternative to mammography? *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; **6**: 83-6.
122. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 3259-65.
123. Hartsell WF, Recine DC, Griem KL, Murthy AK. Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. *Cancer* 1995; **76**: 2497-503.
124. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who

- receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; **337**: 949-55.
125. Recht A. New radiation treatment strategies for early stage breast cancer. *Cancer Treat Res* 2008; **141**: 135-48.
 126. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1587-91.
 127. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 1143-50.
 128. Ратиани МС (1996) Обоснование адекватности и оценка эффективности современных методов лечения рака молочной железы. Автореф. докт. дисс., Москва.
 129. Morrow M. Breast conserving therapy: who and why? *J Surg Oncol* 2003; **84**: 55-6.
 130. Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer* 2003; **97**: 910-9.
 131. de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999; **86**: 1459-62.
 132. Debniak B, Debniak T, Breborowicz GH, Dubiel M. The usefulness of Doppler angiography in differential diagnosis of benign and malignant breast lesions. *Int J Fertil Womens Med* 2004; **49**: 138-43.
 133. Dershaw DD. Breast imaging and the conservative treatment of breast cancer. *Radiol Clin North Am* 2002; **40**: 501-16.
 134. Struikmans H, Scheijmans LJ, van Dalen A, Harmelink M, Westers P, van Isselt JW. Lateralisation and depth of the internal mammary chain determined by scintigraphy and by ultrasonography: a comparative study in 124 primary breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2002; **62**: 159-62.
 135. Upponi S, Kalra S, Poultsidis A, Bobrow L, Purushotham AD. The significance of intramammary nodes in primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; **27**: 707-8.
 136. Veronesi U, Del Vecchio M, Greco M, Luini A, Muscolino G, Rasponi A, et al. Conservative treatment for breast cancer of limited extent. Results of a randomized trial. *Isr J Med Sci* 1981; **17**: 928-31.

137. White RE, Vezeridis MP, Konstadoulakis M, Cole BF, Wanebo HJ, Bland KI. Therapeutic options and results for the management of minimally invasive carcinoma of the breast: influence of axillary dissection for treatment of T1a and T1b lesions. *J Am Coll Surg* 1996; **183**: 575-82.
138. Семиглазов ВФ, Семиглазов, В.В. (2005) Хирургическое лечение ранних стадий рака молочной железы. Материалы 2-ой международной ежегодной конф. "Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы" pp. 90-7, Санкт-Петербург.
139. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; **87**: 19-27.
140. Fisher B. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project breast cancer prevention trial: a reflective commentary. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 1632-9.
141. Kurtz JM, Kinkel K. Breast conservation in the 21st century. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 1919-24.
142. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; **78**: 1921-8.
143. Malik HZ, Purushotham AD, Mallon EA, George WD. Influence of tumour bed assessment on local recurrence following breast-conserving surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; **25**: 265-8.
144. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **57**: 979-85.
145. Ellis IO, Lee AH, Elston CW, Pinder SE. Microinvasive carcinoma of the breast: diagnostic criteria and clinical relevance. *Histopathology* 1999; **35**: 470-2.
146. Ringberg A, Idvall I, Ferno M, Anderson H, Anagnostaki L, Boiesen P, et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2000; **26**: 444-51.
147. Kunkler IH, Williams L, Prescott R, King C. Effects of radiotherapy and surgery for early breast cancer. *Lancet* 2006; **367**: 1653-4; author reply 4-5.
148. Padmore RF, Fowble B, Hoffman J, Rosser C, Hanlon A, Patchefsky AS. Microinvasive breast carcinoma: clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer* 2000; **88**: 1403-9.
149. Fisher B, Redmond CK, Fisher ER. Evolution of knowledge related to breast cancer heterogeneity: a 25-year retrospective. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2068-71.

150. Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, Vlastos G, Ames FC, Ross MI, et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2002; **9**: 543-9.
151. Macmillan RD. Screening women with a family history of breast cancer--results from the British Familial Breast Cancer Group. *Eur J Surg Oncol* 2000; **26**: 149-52.
152. Monsees BS. Assessment of the recent consensus development panel on screening women aged 40-49 for breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1997; **169**: 625-6.
153. Struikmans H, Nortier JW, Rutgers EJ, Zonderland HM, Bontenbal M, Elkhuizen PH, et al. [Guideline 'Treatment of breast cancer 2008' (revision)]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; **152**: 2507-11.
154. Warmerdam PG, de Koning HJ, Boer R, Beemsterboer PM, Dierks ML, Swart E, et al. Quantitative estimates of the impact of sensitivity and specificity in mammographic screening in Germany. *J Epidemiol Community Health* 1997; **51**: 180-6.
155. Evans AJ, Pinder SE, Ellis IO, Wilson AR. Screen detected ductal carcinoma in situ (DCIS): overdiagnosis or an obligate precursor of invasive disease? *J Med Screen* 2001; **8**: 149-51.
156. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; **359**: 909-19.
157. Tabar L, Tony Chen HH, Amy Yen MF, Tot T, Tung TH, Chen LS, et al. Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1-14-mm invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; **101**: 1745-59.
158. Chao C, Wong SL, Woo C, Edwards MJ, Tuttle T, Noyes RD, et al. Reliable lymphatic drainage to axillary sentinel lymph nodes regardless of tumor location within the breast. *Am J Surg* 2001; **182**: 307-11.
159. Shetty MR, Reiman HM, Jr. Tumor size and axillary metastasis, a correlative occurrence in 1244 cases of breast cancer between 1980 and 1995. *Eur J Surg Oncol* 1997; **23**: 139-41.
160. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg* 1983; **197**: 276-83.
161. Cady B. Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node metastases. *Cancer* 1997; **79**: 1856-61; discussion 62-4.
162. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; **63**: 181-7.

163. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg* 1999; **230**: 692-6.
164. Vitug AF, Newman LA. Complications in breast surgery. *Surg Clin North Am* 2007; **87**: 431-51, x.
165. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients--clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000; **64**: 275-86.
166. Дуда ЯС (1970) Лимфографическая диагностика метастатического поражения регионарных лимфоузлов у больных с опухолями молочной железы. Автореф. канд. дисс., Рига.
167. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, Bland KI, Chang HR. The impact of histopathology on nodal metastases in minimal breast cancer. *Arch Surg* 1997; **132**: 384-90; discussion 90-1.
168. Visser TJ, Haan M, Keidan R, Lucas R, Ingold J, Glover J, et al. T1a and T1b breast cancer: a twelve-year experience. *Am Surg* 1997; **63**: 621-6.
169. Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, Mali SP, Tjiam SL, Henzen-Logmans SC, et al. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg* 1997; **21**: 270-4.
170. Leung JW. New modalities in breast imaging: digital mammography, positron emission tomography, and sestamibi scintimammography. *Radiol Clin North Am* 2002; **40**: 467-82.
171. Tafra L. Positron Emission Tomography (PET) and Mammography (PEM) for breast cancer: importance to surgeons. *Ann Surg Oncol* 2007; **14**: 3-13.
172. Wang S, Saboorian MH, Frenkel EP, Haley BB, Siddiqui MT, Gokaslan S, et al. Assessment of HER-2/neu status in breast cancer. Automated Cellular Imaging System (ACIS)-assisted quantitation of immunohistochemical assay achieves high accuracy in comparison with fluorescence in situ hybridization assay as the standard. *Am J Clin Pathol* 2001; **116**: 495-503.
173. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; **39**: 456-66.
174. Cabanas RM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in urology. *Cancer Treat Res* 2005; **127**: 151-66.

175. Cabanas RM. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. *Urol Clin North Am* 1992; **19**: 267-76.
176. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; **13**: 77-8.
177. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; **127**: 392-9.
178. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; **2**: 137-43.
179. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; **349**: 1864-7.
180. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; **276**: 1818-22.
181. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; **186**: 275-83.
182. Galimberti V, Zurrada S, Intra M, Monti S, Arnone P, Pruneri G, et al. Sentinel Node Biopsy Interpretation: The Milan Experience. *Breast J* 2000; **6**: 306-9.
183. Guenther JM, Collins JC, Barnes G, Jr., O'Connell TX. Selective lymphoscintigraphy: a necessary adjunct to dye-directed sentinel node biopsy for breast cancer? *Arch Surg* 2000; **135**: 1101-5.
184. Meijer S, Pijpers R, Borgstein PJ, Bleichrodt RP, van Diest PJ. [The sentinel node procedure: standard intervention for surgical treatment of breast cancer]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; **142**: 2235-7.
185. Roumen RM, Pijpers HJ, Thunnissen FB, Ruers TJ. [Summary of the guideline 'Sentinel node biopsy in breast cancer.' Dutch Work Group 'Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer']. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; **144**: 1864-7.
186. Statman R, Giuliano AE. The role of the sentinel lymph node in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 1996; **30**: 209-21.
187. Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999; **23**: 263-7.

188. Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004; **188**: 49-61.
189. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 3657-63.
190. Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; **5**: 33-41.
191. Cody HS. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Breast Cancer* 1999; **6**: 13-22.
192. Cody HS, 3rd. The sentinel node concept: a critique of the critique. *Breast* 2006; **15**: 571-4.
193. Cody HS, 3rd. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: indications, contraindications, and new directions. *J Surg Oncol* 2007; **95**: 440-2.
194. Cox CE, Bass SS, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annu Rev Med* 2000; **51**: 525-42.
195. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; **2**: 335-9; discussion 40.
196. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; **38**: 366-8.
197. Schillaci O, Scopinaro F. Sentinel-lymph-node biopsy. *N Engl J Med* 1999; **340**: 317; author reply 8-9.
198. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**: 368-73.
199. Chao C, Wong SL, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Ley P, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: improvement in results over time. *Breast J* 2004; **10**: 337-44.
200. Cox CE, Cox JM, Ramos D, Meade TL. Intramammary sentinel lymph nodes: what is the clinical significance? *Ann Surg Oncol* 2008; **15**: 1273-4.
201. Noguchi M, Motomura K, Imoto S, Miyauchi M, Sato K, Iwata H, et al. A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res Treat* 2000; **63**: 31-40.

202. Gurleyik G, Aker F, Sekmen U, Saglam A. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for the assessment of axillary status in patients with early (T1) breast carcinoma. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; **15**: 697-700.
203. Cody HS, 3rd, Urban JA. Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995; **2**: 32-7.
204. Ogawa Y, Ishikawa T, Sawada T, Chung SH, Osaka H, Takashima T, et al. Thoracoscopic internal mammary sentinel node biopsy for breast cancer. *Surg Endosc* 2003; **17**: 315-9.
205. Нечушкин МИ, Триголосов, А.В., Петровский, А.В., Уйманов, В.А., Вишневская, Я.В. (2003) Морфологическое исследование лимфоузлов парастеральной зоны в алгоритме диагностики распространенности и лечения рака молочной железы. Материалы VII Российского онкол. конгресса, pp. 90-4, Москва.
206. Crowe P, Temple W. Management of the axilla in early breast cancer: is it time to change tack? *Aust N Z J Surg* 2000; **70**: 288-96.
207. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006; **7**: 983-90.
208. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005; **41**: 231-7.
209. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 546-53.
210. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet* 1997; **349**: 1668-9.
211. Klimberg VS. A change in paradigm of breast cancer treatment--not technique--for nodal staging. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 1000-1.
212. Chagpar A, Martin RC, 3rd, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T, et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; **139**: 614-8; discussion 8-20.
213. Roumen RM, Valkenburg JG, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; **23**: 495-502.
214. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH. Lymphatic mapping and sentinel node harvesting in patients with recurrent breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; **32**: 1076-81.

215. Classe JM, Curtet C, Campion L, Rousseau C, Fiche M, Sagan C, et al. Learning curve for the detection of axillary sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; **29**: 426-33.
216. Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N, et al. Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004; **57**: 73-6.
217. Cox CE, Salud CJ, Harrinton MA. The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000; **80**: 1759-77.
218. Krag D. Sentinel lymph node biopsy for the detection of metastases. *Cancer J* 2000; **6 Suppl 2**: S121-4.
219. Edwards M, Twin J, Wilkinson S. New technique to assess the axilla for breast cancer metastases using cell separation technology. *ANZ J Surg* 2002; **72**: 655-9.
220. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J* 2002; **8**: 88-91.
221. Chagpar AB, McMasters KM, Edwards MJ. Can sentinel node biopsy be avoided in some elderly breast cancer patients? *Ann Surg* 2009; **249**: 455-60.
222. Asgeirsson KS, Rasheed T, McCulley SJ, Macmillan RD. Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2005; **31**: 817-23.
223. Intra M, de Cicco C, Gentilini O, Luini A, Paganelli G. Radioguided localisation (ROLL) of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node biopsy (SNOLL): the experience of the European Institute of Oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; **34**: 957-8.
224. Sandrucci S, Casalegno PS, Percivale P, Mistrangelo M, Bombardieri E, Bertoglio S. Sentinel lymph node mapping and biopsy for breast cancer: a review of the literature relative to 4791 procedures. *Tumori* 1999; **85**: 425-34.
225. Lang TA, Secic, M (2006) Performance Characteristics of the Test. In: *How To Report Statistics In Medicine*. pp. 131-47. ACP, Philadelphia.
226. Berg JM. Significance of axillary node levels in study of breast carcinoma. *Cancer* 1955; **8**: 776-8.
227. Schondorf NK. The technique of B-, S-, or W-reduction mammoplasty in the conservative therapy of breast carcinomas: experiences with a new surgical technique. *Breast* 2001; **10**: 501-7.

228. Bartelink H. Progress in radiotherapy for early breast cancer. *Ann Oncol* 2008; **19 Suppl 5**: v117-21.
229. Nieweg OE, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; **40**: 179-81.
230. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000; **88**: 2540-5.
231. Morrow M. Sentinel lymph node biopsy: benefits and limitations. *Zentralbl Gynakol* 2003; **125**: 335-7.
232. Ishikawa H, Sato K, Mochizuki H. Optimal sentinel node examination and a new strategy for axillary control in breast cancer. *Breast J* 2002; **8**: 10-4.
233. Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2000; **87**: 920-5.
234. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Tran KN, et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1999; **6**: 450-4.
235. Allen B, Campbell I, Desai S, Dray M, Scarlet J. Pilot study comparing the accuracy of lymphoscintigraphy sentinel lymph node localisation with axillary node dissection in women with operable breast cancer. *N Z Med J* 2001; **114**: 233-6.
236. Chiti A, Agresti R, Maffioli LS, Tomasic G, Savelli G, Crippa F, et al. Breast cancer staging using technetium-99m sestamibi and indium-111 pentetrotide single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; **24**: 192-6.
237. Cody HS, 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 13-9.
238. Dupont EL, Kamath VJ, Ramnath EM, Shivers SC, Cox C, Berman C, et al. The role of lymphoscintigraphy in the management of the patient with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 354-60.
239. Giuliano AE. See one, do twenty-five, teach one: the implementation of sentinel node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999; **6**: 520-1.
240. Chua B, Ung O, Taylor R, Bilous M, Salisbury E, Boyages J. Treatment implications of a positive sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2001; **92**: 1769-74.

241. Lucci A, Jr., Kelemen PR, Miller C, 3rd, Chardkoff L, Wilson L. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001; **192**: 453-8.
242. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000; **88**: 1099-107.
243. Bevilacqua JL, Gucciardo G, Cody HS, MacDonald KA, Sacchini V, Borgen PI, et al. A selection algorithm for internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; **28**: 603-14.
244. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; **39**: 2080-4.
245. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999; **85**: 2433-8.
246. Noguchi M. Avoidance of axillary lymph node dissection in selected patients with node-positive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; **34**: 129-34.
247. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999; **17**: 1720-6.
248. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, Maucione A, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg* 2000; **232**: 1-7.
249. Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, Holle R, von Minckwitz G, Solomayer EF, et al. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**: 1652-8.
250. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2553-9.
251. Goyal A, Mansel RE. Multifocality and sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; **30**: 3-4.
252. Hieken TJ, Nettin S, Velasco JM. The value of sentinel lymph node biopsy in elderly breast cancer patients. *Am J Surg* 2004; **188**: 440-2.
253. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; **66**: 136-8.

254. McDonnell CO, Hill AD, McNamara DA, Walsh TN, Bouchier-Hayes DJ. Tumour micrometastases: the influence of angiogenesis. *Eur J Surg Oncol* 2000; **26**: 105-15.
255. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999; **126**: 714-20; discussion 20-2.
256. Schrenk P, Tausch C, Wolfl S, Bogner S, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node mapping performed before preoperative chemotherapy may avoid axillary dissection in breast cancer patients with negative or micrometastatic sentinel nodes. *Am J Surg* 2008; **196**: 176-83.
257. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol* 2000; **113**: 259-65.
258. Joseph KA, El-Tamer M, Komenaka I, Troxel A, Ditkoff BA, Schnabel F. Predictors of nonsentinel node metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis. *Arch Surg* 2004; **139**: 648-51.
259. Liberman L, Cody HS, 3rd, Hill AD, Rosen PP, Yeh SD, Akhurst T, et al. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999; **211**: 835-44.
260. Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 113-8.
261. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, Maisonneuve P, Viale G, Orecchia R, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer* 2009; **45**: 1381-8.
262. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Simpson D, McMasters KM. The effect of lymphatic tumor burden on sentinel lymph node biopsy results. *Breast J* 2002; **8**: 192-8.
263. Osborne MP, Rosen PP. Detection and management of bone marrow micrometastases in breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 1994; **8**: 25-31; discussion 5-6, 9-42.
264. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy as an alternative to routine axillary lymph node dissection in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2001; **76**: 144-56.
265. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; **226**: 271-6; discussion 6-8.
266. Turner RR, Giuliano AE, Hoon DS, Glass EC, Krasne DL. Pathologic examination of sentinel lymph node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001; **25**: 798-805.

267. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery* 2005; **138**: 56-63.
268. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001; **193**: 593-600.
269. van Iterson V, Leidenius M, Krogerus L, von Smitten K. Predictive factors for the status of non-sentinel nodes in breast cancer patients with tumor positive sentinel nodes. *Breast Cancer Res Treat* 2003; **82**: 39-45.
270. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thurlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; **355**: 1869-74.
271. Diermeier S, Horvath G, Knuechel-Clarke R, Hofstaedter F, Szollosi J, Brockhoff G. Epidermal growth factor receptor coexpression modulates susceptibility to Herceptin in HER2/neu overexpressing breast cancer cells via specific erbB-receptor interaction and activation. *Exp Cell Res* 2005; **304**: 604-19.
272. Malik HZ, George WD, Mallon EA, Harnett AN, Macmillan RD, Purushotham AD. Margin assessment by cavity shaving after breast-conserving surgery: analysis and follow-up of 543 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999; **25**: 464-9.
273. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. 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* 2004; **240**: 462-8; discussion 8-71.
274. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. 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* 2005; **241**: 152-8.
275. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002; **184**: 310-4.
276. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Menzel C, Cimpoca W, Rettenbacher L. Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection--follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003; **29**: 221-3.
277. Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL, et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; **31**: 715-20.

278. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1378-87.
279. Drew PJ, Ilstrup DM, Kerin MJ, Monson JR. Prognostic factors: guidelines for investigation design and state of the art analytical methods. *Surg Oncol* 1998; **7**: 71-6.
280. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. *Helv Chir Acta* 1989; **55**: 837-42.