

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

СОЛОВЬЕВА АНАСТАСИЯ СТЕПАНОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДА ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ
ЛИМФОГРАФИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ СИГНАЛЬНЫХ
ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ cT1-3N0M0 СТАДИЙ**

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Хайленко Виктор Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор

Соболевский Владимир Анатольевич

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАННИХ СТАДИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Эволюция методов хирургического лечения рака молочной железы: от радикализма к минимализму.....	10
1.2 Анатомо-топографическая характеристика лимфатических узлов молочной железы.....	12
1.3 Концепция сигнальных лимфатических узлов	15
1.4 Патогенез локо-регионарных метастазов в сигнальные лимфатические узлы	20
1.5 Показания для проведения поиска сигнальных лимфатических узлов.....	22
1.6 Современные методы поиска сигнальных лимфатических узлов	26
1.7 Выводы по главе.....	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1 Общая характеристика больных	33
2.2 Методы обследования больных	40
2.3 Методы предоперационного лечения.....	49
2.4 Метод флуоресцентной лимфографии для поиска сигнальных лимфатических узлов.....	54
2.5 Статистический анализ.....	63
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЛИМФОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАННИХ СТАДИЙ	64
3.1 Хирургическое лечение	64
3.2 Побочные эффекты и послеоперационные осложнения	82
3.3Преимущества и недостатки метода флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым	82
3.4 Портативное устройство «светлячок».....	86
ОБСУЖДЕНИЕ	87

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире выявляют 2 088 849 случаев заболевания раком молочной железы (РМЖ). В России за 2018 год выявлено 543 045 онкологических больных, из них более чем 70 000 больных РМЖ, что составляет 13% от всех злокачественных новообразований. РМЖ встречается во всех возрастных группах. По статистике каждая 8-я женщина планеты имеет риск получить диагноз рак молочной железы. В 2018 г. в России рак молочной железы установлен у 70376 женщин, из которых имели I стадию – 26,5%, II стадию – 44,7%, III стадию – 20,6%, IV стадию – 7,8%. Летальность больных на первом году жизни с момента установления диагноза составила 5,8% [1; 2].

С каждым годом пересматриваются и разрабатываются новые парадигмы хирургического лечения рака молочной железы, одной из которых является изменение хирургического объема – удаление лимфатических узлов в подмышечной области, в частности, проведение биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы ранних стадий. Метод позволяет повысить шансы на улучшение качества жизни больных благодаря отсутствию аксиллярной лимфодиссекции, т. е. значительному снижению рисков постмастэктомического синдрома в будущем.

Степень разработанности темы исследования

Одним из самых распространенных методов поиска сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) является радиоизотопное исследование, однако создаются новые технологии, одной из которых является исследование сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии.

Анализ медицинской литературы существующих методов для проведения биопсии сигнальных лимфатических узлов в мире показывает, что многие вопросы, касающиеся поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью флуоресцентной лимфографии у больных ранними стадиями рака молочной

железы, недостаточно изучены и требуют дальнейшего подробного рассмотрения. Таким образом, изучение флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы cT1-3N0M0, I-II AB стадий остается малоизученным вопросом и представляется нам актуальной областью для исследований.

Цель исследования

Улучшение диагностики сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы ранних стадий.

Задачи исследования

- 1) Оценить основные диагностические показатели метода флуоресцентной лимфографии: чувствительность, частоту нахождения, частоту ложноотрицательных и ложноположительных ответов, точность, прогностическую ценность.
- 2) Выявить преимущества и недостатки метода флуоресцентной лимфографии.
- 3) Определить возможность проведения метода флуоресцентной лимфографии после предоперационного лечения.
- 4) Проследить сроки локального регионарного метастазирования после хирургического лечения.
- 5) Разработать комплекс клинических рекомендаций по выполнению метода флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы ранних стадий.

Научная новизна

На основании проведенных клинических исследований и полученных результатов оценены показания к использованию рассматриваемого метода, а также разработаны практические рекомендации по его выполнению. Поиск сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы является эффективным для стадирования заболевания, а также минимально травмирующим фактором хирургического лечения РМЖ. Одновременно он и фактор прогноза, и ориентир для дальнейшего

лечения больных раком молочной железы cT1-3N0M0, I-II (A-B) стадий и может быть рекомендован больным, которым показано радикальное хирургическое лечение при отсутствии абсолютных противопоказаний к флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым.

Теоретическая и практическая значимость

Внедренный в практику метод улучшает поиск сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы ранних стадий и снижает риски постмастэктомического синдрома путем отказа от лимфодиссекции после диагностики сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии. В ходе научной работы получены информативные диагностические характеристики метода флуоресцентной лимфографии, которые соответствуют международным показателям информативности биопсии сигнальных лимфатических узлов классическим методом с использованием радиофармапрепарата. Метод, несомненно, можно рекомендовать в качестве альтернативы классическому методу с радиофармпрепаратом.

Методы и методология и исследования

Настоящая работа основана на анализе данных комплексного обследования и лечения 200 женщин, больных раком молочной железы cT1-3N0M0 (I-IIAB) стадий, наблюдавшихся и получивших комбинированное и/или комплексное лечение, включая реконструктивно-пластические операции, в отделениях ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2016 по 2018 гг. Больные были разделены на две равные группы (основную и контрольную) по 100 человек в каждой. Принципиальным отличием являлась проведенная лимфаденэктомия I-II уровней у всех больных в контрольной группе.

В основную группу были включены больные cT1-3N0M0 РМЖ, которым был выполнен поиск сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии, мастэктомия или органосберегающая операция, и по возможности некоторым больным выполнялась реконструкция разными способами. Лимфаденэктомия выполнялась только при выявленном поражении

лимфатических узлов во время срочного гистологического исследования.

В контрольную группу вошли больные сT1-3N0M0 РМЖ, которым был выполнен поиск сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии, радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц и по возможности реконструкция разными способами или радикальная органосберегающая операция.

Электронная база данных больных включает сведения о стадии заболевания, гистологической форме опухоли молочной железы, результатах цитологических и гистологических исследований, а также общие сведения о возрасте, сопутствующей патологии, предшествующих оперативных вмешательствах. При обработке историй болезни в базу заносились сведения об анамнезе основного заболевания, объемах и сроках предшествующей специальной противоопухолевой терапии. Отмечались наличие и тяжесть послеоперационных осложнений, сроки проведения и объем специальной противоопухолевой неoadъювантной терапии, объем лимфореи после операций.

Для статистической обработки все данные были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета SPSS17.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Метод флуоресцентной лимфографии обладает высокой точностью – 99%, что позволяет рекомендовать его для внедрения в клиническую практику.
- 2) Метод флуоресцентной лимфографии обладает рядом преимуществ и незначительными недостатками.
- 3) Предоперационная системная терапия не является препятствием для поиска сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии.
- 4) Высокая диагностическая точность метода способствует отсутствию регионарных рецидивов у больных раком молочной железы сT1-3N0M0 стадий.
- 5) Успешность поиска сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии зависит от соблюдения практических

рекомендаций.

Степень достоверности и апробация результатов

Представленные в диссертационной работе теоретические положения, выводы и методологические подходы являются результатом глубокой и тщательной проработки самостоятельного научного исследования. Объем материала (200 пациенток), период наблюдения (от 24 до 36 месяцев), применение современных методов исследования и статистического анализа свидетельствуют о достоверности полученных результатов, сформулированных выводов.

Материалы диссертации доложены на IV Ежегодном Всероссийском конгрессе Российского общества онкомаммологов (РООМ), «Достижения и перспективные направления диагностики и лечения рака молочной железы, XV мероприятия РООМ (Сочи, 7-10 сентября 2017г); XIII Международной Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции молодых ученых (Москва, 19 марта 2018г); научно-практической конференции по проблемам реконструктивной и эстетической хирургии у больных раком молочной железы «BREAST MEETING» (Москва, 8-10 февраля 2018г.);

Результаты работы внедрены и используются в практической и исследовательской работе на базе кафедры онкологии факультета дополнительного образования и НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАННИХ СТАДИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эволюция методов хирургического лечения рака молочной железы: от радикализма к минимализму

На протяжении всего современного периода истории рака молочной железы происходит регулярный пересмотр объемов хирургического лечения. Так, калечащая операция по W. Halsted постепенно модернизировалась в операцию по D. Patey и W. Dyson с сохранением большой грудной мышцы и приобрела популярность благодаря меньшей травматичности и одинаковым результатам общей и безрецидивной выживаемости у больных [3; 4]. Далее J. Madden внес вклад в развитие хирургии молочной железы и предложил удалять лимфатические узлы подмышечной и межпекторальной клетчатки единым блоком с молочной железой, сохраняя обе грудные мышцы [5; 6]. Подобная операция позволила, наряду с соблюдением принципов радикализма и отсутствием статистически достоверных различий в отдаленных результатах лечения, добиться высоких функциональных показателей. Современный вариант радикальной мастэктомии – модифицированная радикальная мастэктомия – выполняется при наличии противопоказаний к органосберегающим операциям [7]. Включает удаление молочной железы с сохранением грудных мышц и лимфодиссекцию I-II уровней.

Клинико-биологическая концепция течения опухолевого процесса кардинально изменила представление о том, что рак молочной железы является системным заболеванием даже на начальных стадиях, а не локо-регионарным, как это считалось ранее. В. Fisher считал, что мастэктомия с регионарной лимфаденэктомией имеет не только лечебное, но и диагностическое значение для оценки степени распространения опухоли и выделения группы больных, имеющих повышенный риск рецидива заболевания для последующего системного лечения [8].

Успех после радикального лечения следует оценивать не только по числу спасенных жизней, но и по числу людей, способных вновь стать полноценными членами общества. Обширное хирургическое вмешательство приводит к нарушению различных функций организма, влияющих на трудоспособность, а также на интимную жизнь женщин [9].

Основными осложнениями радикального хирургического лечения рака молочной железы являются [10;11;12;13]:

- отек верхней конечности;
- ограничение подвижности в плечевом суставе на стороне операции;
- местные неврологические расстройства (невропатия, плексопатия);
- грубые рубцовые изменения кожи и мягких тканей.

Серьезным осложнением может стать постмастэктомический отек верхней конечности, возникающий из-за нарушения лимфо- и венозного оттока в виде стенозов и/или окклюзий сосудов под действием рубцовых изменений. По данным различных авторов, постмастэктомический отек возникает от 2,7% до 87,5% случаев [13]. Ограничение движений в плечевом суставе наблюдается от 28% до 57,5%, а местные неврологические нарушения — от 0,4% до 73% [13]. Значительное воздействие на возникновение постмастэктомического синдрома оказывает не только удаление регионарной клетчатки, но и последующая лучевая терапия, а также возможные послеоперационные осложнения в виде длительной лимфореи, инфекционно-воспалительные процессы, некрозы кожных лоскутов, расхождение краев раны.

Серии рандомизированных исследований, выполненных В. Fisher и U. Veronesi, позволили пересмотреть тактику введения пациентов, объемы хирургических вмешательств у больных ранними стадиями рака молочной железы [14; 15].

Появление новых методов диагностики, таких как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), по-прежнему не гарантируют точную оценку статуса регионарных лимфатических узлов. И до недавнего времени аксиллярная

лимфодиссекция с последующим гистологическим исследованием была важным этапом в диагностике и лечении первично-операбельного рака молочной железы I-II стадий, так как она служила не только для точного стадирования болезни, но и для определения последующей тактики лечения больного РМЖ. В 1994 году появился новый метод оценки статуса аксиллярных лимфатических узлов — без их полного удаления [16; 17]. Термин «сторожевой», или «сигнальный», впервые был использован L.R. Braithwaite в 1923 году. Автор описал увеличенные брыжеечные узлы, дренирующие сегмент тонкой кишки при воспалительном процессе, назвав их «сигнальными железами» [18].

1.2 Анатомо-топографическая характеристика лимфатических узлов молочной железы

В молочной железе различают внутриоргannую и внеоргannую лимфатическую систему. К первой системе относятся капилляры и сплетения лимфатических сосудов паренхимы кожи, подкожно-жировой клетчатки молочной железы. Из передних отделов паренхимы лимфа оттекает по сплетениям лимфатических сосудов, идущих вдоль млечных протоков, кровеносных сосудов, нервов, и впадает в подареолярный лимфатический коллектор. Часть лимфы от задних отделов железы оттекает в ретромаммарное сплетение. Кожа над молочной железой образует две лимфатические капиллярные сети: в подсосочковом слое (поверхностная сеть) и в глубоком слое дермы (глубокая сеть). Обе сети связаны между собой капиллярными анастомозами. Отток лимфы от кожи идет в двух направлениях: от центрального отдела кожи в подареолярное лимфатическое сплетение, от периферических отделов кожи отток лимфы частично отходит в лимфатические коллекторы передней грудной стенки и подкожные лимфатические сосуды контрлатеральной молочной железы.

К внеоргannому лимфатическому оттоку от молочной железы относятся:

1. Подмышечный путь. По этому пути оттекает около 97% лимфы. Как правило, это 1–2 сосуда, впадающие в аксиллярные лимфоузлы. Число этих узлов варьируется от 8 и более (в среднем 18–30). В подмышечные узлы оттекает лимфа не только от молочной железы, но и от верхней конечности, передней, боковой и

задней поверхности грудной клетки, брюшной стенки.

2. Подключичный путь. По нему лимфа отводится от лимфатических сплетений верхних и задних отделов железы. Этот путь подразделяется на транспекторальный (сосуды прободают большую грудную мышцу и сразу впадают в подключичные лимфоузлы либо проходят через межмышечные узлы Роттера к подключичным) и интерпекторальный (сосуды огибают большую, иногда и малую грудную мышцу с латеральной стороны и впадают в подключичные лимфоузлы). Тесно анастомозирует с надключичным лимфатическим коллектором.

3. Парастернальный путь. Лимфоотток происходит преимущественно из медиальной части железы (чаще глубоких отделов) через грудную стенку в парастернальные лимфоузлы I-V межреберья.

4. Межреберный путь. Лимфоотток осуществляется от задних и наружных отделов молочной железы через сосуды, которые прободают мышцы II-IV межреберий и далее анастомозируют с парастернальным коллектором впереди или с лимфатическими сосудами тел позвонков сзади.

5. Позадигрудинный путь. Отток лимфы происходит по сосудам, берущим начало из центрального и медиального отделов железы и прободающим грудную стенку у грудины. Они не впадают в парастернальные лимфоузлы, а, минуя их, подходят к медиастинальным и далее к бронхопульмональным узлам (путь метастазирования в легкие).

6. Перекрестный путь. Движение лимфы происходит по кожным и подкожным лимфатическим сосудам грудной стенки к противоположным подмышечным узлам. Прямых связей между лимфососудами паренхимы обеих молочных желез не установлено, но перекрестное метастазирование в другую молочную железу возможно через кожную и подкожную лимфатическую сеть другой молочной железы, а также ретроградно из противоположных лимфатических узлов.

7. Путь Героты. При блокаде основного подмышечного коллектора отток лимфы происходит через сосуды области эпигастрия, которые проходят

через прямую мышцу живота в предбрюшинную клетчатку. Лимфатическая сеть предбрюшинной клетчатки связана анастомозами с лимфососудами средостения и венечной связки печени, по которым может происходить метастазирование [19].

Из вышеприведенной характеристики путей оттока лимфы от молочной железы следует, что наиболее значимым коллектором является подмышечный путь. Наличие весьма обильного количества лимфатических путей и сосудов способствует быстрому метастатическому распространению опухолевых клеток.

В связи с этим различают регионарные и отдаленные лимфоузлы, в которые попадет лимфа от молочной железы.

К регионарным лимфоузлам относятся: подмышечные, подключичные, надключичные и парастернальные лимфоузлы. Другие лимфоузлы, включая шейные, контрлатеральные, медиастинальные, считаются отдаленными.

По данным J. Urban, частота поражения парастернальных лимфатических узлов составляет 60% при медиальной локализации опухоли и 20% при раках наружной локализации [22]. Однако не во всех исследованиях подтверждаются такие сведения поражения парастернальных лимфатических узлов.

При первично-операбельном раке молочной железы I-II стадий частота их поражения равна 20% и зависит от наличия метастазов в подмышечных лимфатических узлах, размеров опухоли [20; 21; 22]. В исследовании U. Veronesi с соавторами у больных при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов метастазы в парастернальных лимфатических узлах наблюдаются в 9% случаев, а при их поражении – в 29% [21]. Долгие годы выполнение парастернальной лимфодиссекции считалось необходимым условием радикального хирургического лечения рака молочной железы. Спустя годы ученые пришли к выводу, что, несмотря на метастазы (20%) в неудаленных парастернальных лимфатических узлах, эти метастазы никак не влияют на прогноз заболевания [21]. В ретроспективном исследовании В.А. Уйманова проводится анализ более 700 видеоторакоскопических парастернальных лимфаденэктомий у первично-операбельных больных раком молочной железы в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Результат показал отсутствие

лечебного эффекта от парастеральной лимфодиссекции и увеличение смертности у таких больных [23]. В современных рекомендациях хирургического лечения NCCN первично-операбельного рака молочной железы не предполагается удаление парастеральных лимфатических узлов.

1.3 Концепция сигнальных лимфатических узлов

«Сигнальные» лимфатические узлы, или Sentinel lymph node, – это первая группа лимфатических узлов на пути лимфооттока от опухоли.

Первыми, кто обосновал и применил на практике хирургическую тактику биопсии сигнального лимфатического узла, были Е.А. Gould и соавторы у больных раком околоушной слюнной железы. Лимфатический узел, находящийся в месте слияния передней и задней лицевых вен, по наблюдению авторов, являлся сигнальным. В работе Е.А. Gould с соавторами приводятся сведения о 9 больных, оперированных в 1951–1957 гг., где сигнальный лимфатический узел удалялся и исследовался интраоперационно гистологически. При нахождении в нем метастаза производилась радикальная шейная лимфодиссекция, если сигнальный лимфатический узел не был поражен, лимфодиссекция не выполнялась. Четверо больных, которым радикальная шейная диссекция не выполнялась, наблюдались от 2 до 8 лет без признаков рецидива [24; 25]. Нахождение и морфологическая оценка статуса сигнального лимфатического узла, первым воспринимающего лимфу от пораженного злокачественной опухолью органа, позволяют оценить вероятность метастатического поражения других лимфатических узлов. В случае отсутствия такого поражения можно с высокой степенью достоверности предвидеть отсутствие метастазов в последующих лимфатических узлах и отказаться от их удаления без ущерба для эффективности противоопухолевого лечения.

Такова концепция биопсии сигнальных лимфатических узлов, изложенная R. Cabanas в 1977 г. Для поиска СЛУ у больных раком полового члена автор применял рентгеновскую лимфографию с использованием контраста, вводимого в лимфатический сосуд полового члена [26].

Применительно к раку молочной железы речь идет о сохранении

подмышечных лимфатических узлов и предотвращении осложнений, связанных с подмышечной лимфаденэктомией: лимфатическим отеком верхней конечности, лимфатическим отеком молочной железы (при органосохраняющих операциях), нарушением кожной чувствительности плеча и в подмышечной области [11; 13].

Впервые Giuliano A. E. в 1994 г. в своей статье показал эффективность метода по отношению к раку молочной железы. Его исследование демонстрировало совпадение статуса СЛУ и остальных узлов, удаленных при лимфодиссекции. Было проанализировано 174 пациента сT1-T3N0M0.

Всем больным выполнялась инъекция изосульфана блю (лимфозурин) вокруг всей молочной железы, в ее паренхиме. Первые 20 человек получили от 0,5 до 10 мл красителя, в последующих случаях доза была стандартизована от 3 до 5 мл. Если первичная опухоль была удалена ранее, то краситель вводили также вокруг молочной железы и над местом разреза при выполнении биопсии. Время между инъекцией красителя и аксиллярной диссекции варьировало от 1 до 20 минут. Стандартный интервал появления прокрашенного лимфатического узла составил 5 минут. Лимфатический узел вместе с окружающими его тканями отдельно отправлялся на патоморфологическое исследование. Патоморфологическое исследование выполнялось окраской гематоксилин-эозин, ложнонегативные сигнальные лимфатические узлы ретроспективно были исследованы с помощью иммуногистохимической реакции с использованием антител к цитокератину.

Результаты исследования положили начало новой стратегии в хирургическом лечении рака молочной железы. Оказалось, что СЛУ являются предикторами метастазов РМЖ в остальных последующих лимфоузлах, и, по данным Giuliano, это подтверждается в 95,6% случаях [27].

Доказательство концепции СЛУ приводится в масштабном рандомизированном исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-32), запущенном в 1999 году, в которое вошло более 80 центров из США и Канады. Критерии включения в исследование были:

– сT1-T2N0M0;

- инвазивный дольковый или инвазивный неспецифический рак;
- клинически непальпируемые лимфатические узлы.

2807 женщинам была выполнена биопсия СЛУ и аксиллярная лимфодиссекция, второй группе больных (2804 человека) проведена биопсия сигнальных лимфатических узлов, и лишь в случаях нахождения метастаза проводилась лимфодиссекция. У 2011 пациенток СЛУ были чистыми, таким пациентам лимфодиссекция не выполнялась, общее число метастатических лимфоузлов, выявленных при биопсии, составило 793. Время наблюдения за пациентами составило 95,6 месяцев. Рецидив заболевания в виде метастазов в аксиллярные лимфатические узлы был зафиксирован у 8 (0,4%) женщин [28].

В результате тщательного анализа статистической разницы в общей и безрецидивной выживаемости между группами не получено [28]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что частота нахождения сигнальных лимфатических узлов колеблется от 94% до 100% [29; 30; 31; 32]. Ложноотрицательный результат составляет от 1% до 10% [32; 33; 34]. Рецидив в аксиллярные лимфатические узлы не превышает 3% [28; 35; 36; 37]. Вышеприведенные данные отражают преимущества мультимодальных подходов к лечению рака молочной железы с меньшей потребностью в объемном хирургическом вмешательстве.

Эти наблюдения поставили под сомнение необходимость полной аксиллярной лимфодиссекции даже при метастазах, продемонстрированных гистологическим исследованием после биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Следующим большим шагом для изучения СЛУ послужило исследование ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z11. Пациенты, которым выполнялась мастэктомия с биопсией сигнальных лимфатических узлов, имели клинический сT1-T2 (0,1-5 см) N0M0.

Ключевыми критериями исключения были:

- полученное парциальное излучение молочной железы;
- опухоли T3/T4 (>5 см или инвазия стенки грудной клетки/кожи);

– наличие пальпируемых лимфатических узлов, 3 или более метастатических лимфатических узлов при биопсии СЛУ.

Прослеженность больных составила 6,3 года и была прервана из-за низкой частоты событий в обеих группах. Рандомизированный анализ проводили после проведенного лечения. Общая пятилетняя выживаемость после аксиллярной лимфодиссекции и БСЛУ составила 91,8% и 92,8% соответственно. Безрецидивная пятилетняя выживаемость после аксиллярной лимфодиссекции составила примерно 82,2%, а после выполнения БСЛУ – 83,9% [38; 39].

Результаты, подтверждающие исследование ACOSOGZ11, вскоре были опубликованы в международной исследовательской группе по изучению рака молочной железы IBCSG23-01. В него вошли 934 пациента с микрометастазами в СЛУ, части больным была выполнена БСЛУ и аксиллярная лимфодиссекция, второй группе была проведена только БСЛУ. После пятилетнего наблюдения за пациентами местный рецидив был выявлен в 1% после БСЛУ и 0,2% после аксиллярной лимфодиссекции. Не было статистической разницы между безрецидивной выживаемостью в обеих группах, несмотря на то, что 13% после выполнения аксиллярной лимфодиссекции имели регионарные метастазы в лимфоузлах [40].

В исследовании After Mapping the Axilla: Radiotherapy or Surgery (AMAROS) приводятся сведения о пациентах, которые проходили лучевую и системную терапию после выполненной биопсии СЛУ, а также полноценную лимфодиссекцию лишь в случаях поражения лимфоузлов метастазами. Критерии включения в исследования были: опухоль 5 см и менее, пациенты без подозрительных аксиллярных лимфатических узлов при клиническом обследовании.

Больные в количестве 1425 человек с пораженными СЛУ были разделены на две группы: в первой группе пациентам выполнялась органосберегающая радикальная операция или модифицированная радикальная мастэктомия, а во второй аксиллярная лимфодиссекция не выполнялась, только БСЛУ и лучевая терапия. Рецидив болезни после аксиллярной лимфодиссекции составил 0,43% и

1,19% после БСЛУ и лучевой терапии соответственно. Безрецидивная выживаемость достоверно не улучшилась. Случаи лимфедемы после пятилетнего наблюдения составили 22% и 14% соответственно ($p < 0,0001$).

Исследование позволило предположить, что у пациентов после оценки СЛУ, когда он положительный, и проведенной мастэктомии, при неизменных характеристиках первичной опухоли, последующая лучевая терапия позволяет избежать полной аксиллярной лимфодиссекции [41].

Rudenstam с соавторами [42] провели рандомизированное исследование 473 больных женщин РМЖ 60 лет и старше. Пациенты были разделены на две группы: первой выполнялась аксиллярная лимфодиссекция и гистологическое исследование лимфатических узлов и клетчатки, второй группе только поиск и гистологическая оценка СЛУ. За 6,6 лет периода наблюдения показатели общей и безрецидивной выживаемости были идентичными. Схожее исследование демонстрирует Martelli [43], анализируя 219 женщин, которые составили аналогичные две группы больных, как и у Rudenstam с соавторами. Период наблюдения составил 5 лет и продемонстрировал отсутствие различий между группами как в общей выживаемости, так и в безрецидивной выживаемости.

Во всех исследованиях, приведенных выше, достоверно подтверждается, что нет никаких явных различий в общей и безрецидивной выживаемости как у пациентов, которым проводилась полноценная аксиллярная лимфодиссекция, так и у пациентов, которым выполнялась только биопсия сигнальных лимфатических узлов.

В большинстве описанных исследований выявлена низкая частота рецидивов болезни в регионарные лимфоузлы, однако даже при установлении предполагаемых остаточных метастатических лимфоузлов это может отрицательно влиять на качество жизни. В частности, поражения лимфатических узлов грудной стенки, плечевого сплетения или грудных мышц могут не поддаваться хирургическому лечению и привести к значительному болевому синдрому, инвалидности.

Рандомизированные проспективные клинические испытания показывают

снижение заболеваемости верхней конечности при проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов по сравнению с лимфадэктомией I-II уровней.

Время аксиллярной лимфодиссекции для стадирования и прогноза рака молочной железы уходит в прошлое. Освоение технологий для поиска сигнальных лимфатических узлов становится базовым рутинным методом в практике хирурга-онколога. На основании крупных рандомизированных исследований эксперты St. Gallen International Breast Cancer Conference с 2005 года стали рекомендовать биопсию сигнальных лимфатических узлов у больных первично-операбельным раком молочной железы cT1-T2N0M0 в качестве альтернативы аксиллярной лимфодиссекции вне зависимости от возраста пациенток. Критериями эффективности метода являлась частота нахождения СЛУ более 90% и частота ложноотрицательных ответов менее 5–10% [25; 31; 34].

1.4 Патогенез локо-регионарных метастазов в сигнальные лимфатические узлы

В отличие от гематогенных метастазов лимфогенные метастазы мало изучены. Ранее считалось, что лимфогенное метастазирование является пассивным процессом. В современных исследованиях важную роль в этом процессе отводят лимфангиогенезу, иммуномодуляции и специфическим цитокинам [44]. Процесс метастазирования запускается с ремоделирования кровеносных сосудов и сложной последовательности событий в лимфатической микросреде.

Первый шаг в лимфатическом метастазировании происходит за счет инвазии в перитуморальные ткани, тем самым нарушаются микрососудистые лимфатические пути [45; 46]. В этот момент происходит активное взаимодействие между опухолевыми клетками, стромальными и клетками внеклеточного матрикса, порождая опосредованные аутокринные и паракринные биологические явления, которые играют центральную роль в лимфангиогенезе. Через иммунную систему активируются лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, которые выделяют цитокины – факторы роста, поддерживающие воспаление и реакции неоангиогенеза [47].

Лейкоциты производят металломатричные протеазы и другие ферменты, разрушающие молекулы межклеточной адгезии и базальной мембраны [48]. Серия событий начинается, когда опухолевые клетки секретируют протеолитические ферменты, которые ослабляют и уничтожают межклеточные соединения базальной мембраны. Далее опухолевые клетки диффундируют во внеклеточный матрикс, то есть перитуморальное пространство. Следовательно, лимфангиогенез начинается с опухолевого ангиогенеза и не является упорядоченным процессом [49]. Неангиогенные сосуды имеют перицитные пространства, позволяющие преднамеренно проникать опухолевым клеткам в лимфатическую систему [50].

Движение опухолевых клеток в микрососудистом русле приводит к повышению давления интерстициальной жидкости за счет увеличения секреции белков экстрацеллюлярного матрикса [51]. Процесс метастазирования опухоли в лимфатические узлы реализуется через сосудистые эндотелиальные факторы роста vascular endothelial growth factor (VEGF) A, C, D, секретируемые клетками первичной опухоли [50; 52]. Эндотелиальный фактор роста играет ключевую роль в развитии метастазов опухоли. Его динамика роста значительно отличается в опухолевой и физиологичной ткани тем, что во время гипоксии опухолевой ткани происходит его сверхэкспрессия [50].

Посредством эндотелиального роста происходит гиперсекреция компонентов внеклеточного матрикса фибриногена и фибронектина, и по механизму обратной связи это вновь вызывает его высвобождение. Во время этого процесса эндотелиальные факторы роста играют роль, подобную роли гистамина, но с более выраженным эффектом. Это основной механизм, объясняющий вторжение опухолевых клеток в лимфатическую систему и в наименьшей степени в кровеносные сосуды.

Сначала опухолевые клетки поступают в подкапсулярный синус лимфоузла, далее проникают в мозговое вещество и лишь после этого в его ворота. Основной движущей механической силой миграции опухолевых клеток в СЛУ служит увеличение интерстициального и стромального давления, а также увеличение

лимфатической проницаемости сосудов [53]. По сравнению с лимфатическими в кровеносные сосуды опухолевым клеткам попасть тяжелее из-за наличия слоя базальной мембраны. Именно поэтому первые отдаленные опухолевые клетки находятся в СЛУ.

1.5 Показания для проведения поиска сигнальных лимфатических узлов

Первоначально поиск и гистологическая оценка сигнальных лимфатических узлов применялась у больных РМЖ сT1–2N0M0, в настоящее время показания к ее использованию рассматриваются значительно шире: она применима в тех случаях, когда по данным клинического обследования (пальпация, УЗИ ± тонкоигольная биопсия) отсутствуют признаки метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов исходно, то есть сN0 (не ограничиваясь T1–2), либо после предоперационной химио- или гормонотерапии.

Еще одна клиническая группа, где применима биопсия СЛУ, – протоковый рак *in situ*, особенно в ситуации, когда необходима мастэктомия [54; 55]. У этих больных более высока вероятность обнаружения инвазивного компонента при плановом гистологическом исследовании всего препарата, и таким образом после мастэктомии невозможно выполнить биопсию СЛУ.

Эффективность поиска сигнальных лимфатических узлов после неоадьювантного лечения продемонстрирована в исследованиях Morrow M., Kuehn T. [56; 57] Маммография и ультразвуковое исследование молочных желез являются первостепенными в контроле за предоперационным лечением. Качество диагностических процедур зависит от многих факторов: возраст, морфологический тип опухоли, количество фиброзно-железистой ткани в молочных железах и, конечно, квалификация врача-рентгенолога.

Базовыми неинвазивными методами определения поражения регионарных лимфоузлов являются УЗИ молочных желез и компьютерная томография (КТ) по данным международного противоракового союза (UICC) [58]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием позволяет выявить наличие мультицентричности и/или мультифокальности заболевания, особенно у молодых женщин с преобладанием железистого компонента в молочных железах [59].

Выполнение поиска сигнальных лимфатических узлов после неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) происходит во всем мире. Обсуждения о том, что выполнять в первую очередь – исследование сигнального лимфатического узла или неоадьювантную химиотерапию – подходят к концу. В свою очередь, у каждой тактики существуют свои преимущества и недостатки. Нахождение сигнального лимфатического узла после НАХТ дает преимущество, так как гистологическая оценка послеоперационного материала дает возможность подобрать и назначить таргетную терапию или уменьшить объем аксиллярной лимфодиссекции.

Ранее считалось, что выполнение поиска СЛУ перед НАХТ существенно повышает частоту их нахождения и служит предиктором для локо-регионарной лучевой терапии, однако несколько исследований предположили, что, вполне вероятно, точная постановка стадии заболевания после проведенной НАХТ наиболее значима, особенно если речь идет о проявлении регионарного метастазирования болезни [60; 61].

Современные данные свидетельствуют о том, что у большинства пациентов патоморфологическое исследование после НАХТ имеет значимую диагностическую ценность. В мультицентровом когортном проспективном исследовании SENTINA (SENTinel NeoKAdjuvant) [57] приводятся сведения о женщинах, больных РМЖ, 103 институтов Германии и Австрии. Все пациенты разделены на группы:

- A. больные с cN0, которым выполнена БСЛУ перед началом НАХТ;
- B. больные pN1 после БСЛУ в первой группе;
- C. больные изначально cN+ и →усN0 после НАХТ;
- D. больные усN1 после НАХТ.

Группе А выполняли биопсию сигнальных лимфатических узлов перед НАХТ, и в случае отсутствия метастаза в СЛУ подмышечную лимфодиссекцию не проводили. Группа В включила больных с пораженными СЛУ перед НАХТ, им выполнялась последующая БСЛУ после проведенного неоадьювантного лечения и аксиллярная лимфодиссекция. Группа С – это больные с изначально

пораженными лимфоузлами перед началом НАХТ, а после усN0. Таким больным обязательно выполнялась как БСЛУ, так и аксиллярная лимфодиссекция. И, наконец, группа D – женщины, у которых статус усN+ не изменился после НАХТ. Всем пациентам данной группы выполнялась только аксиллярная лимфодиссекция.

В исследовании задействованы 1737 больных. 1022 женщинам выполнена БСЛУ перед НАХТ (группа А и В) с частотой нахождения 99%. Частота нахождения у пациентов сN+ и →усN0 после НАХТ составила 80% и ложноотрицательный результат – 14%. В третьей группе частота нахождения СЛУ = 24,3% при исследовании одного лимфоузла, а при двух – 18,5%. В группе В после проведения второй БСЛУ после НАХТ частота нахождения равна 60,8%, ложноотрицательный результат – 51,6%. Характеристики пациентов показали, как и ожидалось, различные профили риска между группами. Женщины с положительными лимфатическими узлами имели более распространенные опухоли и менее благоприятные биологические подтипы, чем пациенты с неизменными опухолевыми узлами.

Наблюдались некоторые вариации в процедурах биопсии лимфатического узла. Исключительное использование радиоколлоида было выполнено всеми хирургами в 1207 (61%) случаях из 1974 биопсийных процедур, тогда как комбинированный метод обнаружения с дополнительным использованием синего красителя использовался в 670 случаях (34%). Место инъекции варьировалось между учреждениями, но было хорошо сбалансировано в группах. 76 учреждений сделали множественные инъекции в различные места. Введенная доза радиоколлоида была одинаковой во всех группах. Ложноотрицательный показатель был последовательно менее 10% у пациентов, которым удалили три или более сторожевых лимфатических узла. Ложноотрицательная частота составила 8,6% (6 из 70) у пациентов, которым проводили комбинированный метод выявления СЛУ (с радиоколлоидом и синим красителем), по сравнению с 16,0% (23 из 144) у тех, кто получал только радиоколлоид, однако эта разница не была значимой после многофакторного анализа. В группе С исследователи не

обнаружили различия в ложноотрицательных показателях у больных с пораженными лимфоузлами, подтвержденными тонкоигольной аспирационной или трепан-биопсией перед неoadьювантной химиотерапией в сравнении с обычной клинической оценкой, то есть пальпацией регионарных лимфоузлов (19,0% (12 из 63) против 12,3% (20 из 163); $P=0,21$).

Исходя из предоставленных данных выявляется закономерность, что точность биопсии сигнальных лимфатических узлов тесно связана с количеством исследуемых лимфоузлов. Чем больше количество удаленных лимфоузлов, тем ниже частота ложноотрицательного ответа. Менее достоверные результаты получились у больных в группе cN1-> N0 по сравнению с группой больных, у которых биопсия сигнальных лимфатических узлов была на первом этапе лечения.

Полученные результаты подтверждают, что проведение биопсии сигнальных лимфатических узлов является надежным методом диагностики в условиях неoadьювантной химиотерапии. В 2016 году ASCO рекомендует проведение биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных после НАТ у пациентов с клиническим cN0 [62].

Изучение больных с метастатическими сигнальными лимфатическими узлами позволило составить прогностические факторы, определяющие патоморфологический исход после биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Lale A. [63] приводит данные об исследовании 523 пациентов с установленным гистологическим диагнозом РМЖ после выполненного хирургического лечения с исследованием сигнальных лимфатических узлов. Критерии включения: женщины с клинической стадией cT1-2N0M0 (во время обследования), пациенты с макрометастазами в сигнальных лимфатических узлах при pN. Критерии исключения: мужчины, рак in situ, неoadьювантная химиотерапия, лучевая терапия, стадии T3-T4, поражение больше 2 СЛУ, беременность, микрометастазы или изолированные опухолевые клетки в СЛУ, предшествующая аксиллярная лимфаденэктомия, отдаленные метастазы или поражение другими опухолями.

В данном исследовании проанализированы следующие факторы риска: возраст, размер первичной опухоли и ее локализация, наличие мультифокальности или мультицентричности, статус Her2/neu и рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), индекс пролиферации (Ki67), степень злокачественности (G), биологический подтип опухоли, внутрипротоковое распространение, лимфатическая и сосудистая инвазия, количество сигнальных лимфатических узлов, диаметр метастаза в СЛУ, поражение других лимфоузлов, количество лимфатических узлов, перешедших из клинически cN0 в пораженные pN+. Такой анализ позволил расширить прогностическое представление о метастазировании опухоли в СЛУ.

Согласно достигнутому консенсусу St. Gallen в 2015 г. в значимые ($p < 0,05$) факторы риска метастазов в СЛУ включили: биологический подтип опухоли (Her2/neu–позитивные опухоли), высокий уровень пролиферации Ki67 $> 20\%$, лимфатическая, сосудистая инвазия, периневральная инвазия. Другие факторы риска оказались недостоверными ($p > 0,05$).

1.6 Современные методы поиска сигнальных лимфатических узлов

Методы поиска сигнальных лимфатических узлов за прошедшие десятки лет эволюционировали. Как известно, вначале была только анатомическая технология. Первой анатомо-функциональной методикой была рентгеновская лимфография, затем технология с использованием лимфотропных красителей, с 1992 г. по настоящее время – эпоха радиофармпрепаратов, содержащих ^{99m}Tc . Технология с использованием радионуклидного метода включает: лимфотропный радиофармпрепарат, обзорную лимфосцинтиграфию с использованием компьютерного гамма-томографа и гамма-детектор. Для сцинтиграфии вводят коллоид, меченный технецием 99m . Препарат необходимо ввести за 2–18 часов до операции субареоллярно или над опухолью. Проекция сигнального лимфатического узла проецируется на кожу и отмечается на ней бриллиантовым зеленым или йодом. Интраоперационно выполняют разрез в зоне проекции будущего исследования. Ориентируются на показания гамма-датчика и метки на

коже (Рисунок 1.1). СЛУ удаляют и отправляют на гистологическое исследование. В таком виде метод применяется до настоящего времени.



Рисунок 1.1 – В область раны вставлен гамма-датчик для поиска сигнального лимфатического узла

К развивающимся методам для поиска СЛУ в настоящее время относятся:

- Метод с суперпарамагнитным оксидом железа (SPIO), (Рисунок 1.2):



Рисунок 1.2 – На фото представлен препарат «Сиенна+» и прибор для идентификации магнитного сигнала от препарата

Метод с суперпарамагнитным оксидом железом superparamagnetic iron oxide, по данным А. Karakatsanis [64], демонстрирует равноценный результат в сравнении со стандартным РФП – 95,6% и 96,9% соответственно.

Суперпарамагнитный оксид железа используется в качестве контрастного вещества для магнитно-резонансной томографии (МРТ) более 20 лет и может реагировать на внешнее магнитное поле, но не обладает магнитными свойствами в отсутствие магнитного поля. После подкожной инъекции препарат может накапливаться в лимфатических узлах, которые делают его пригодным для поиска сигнальных лимфатических узлов.

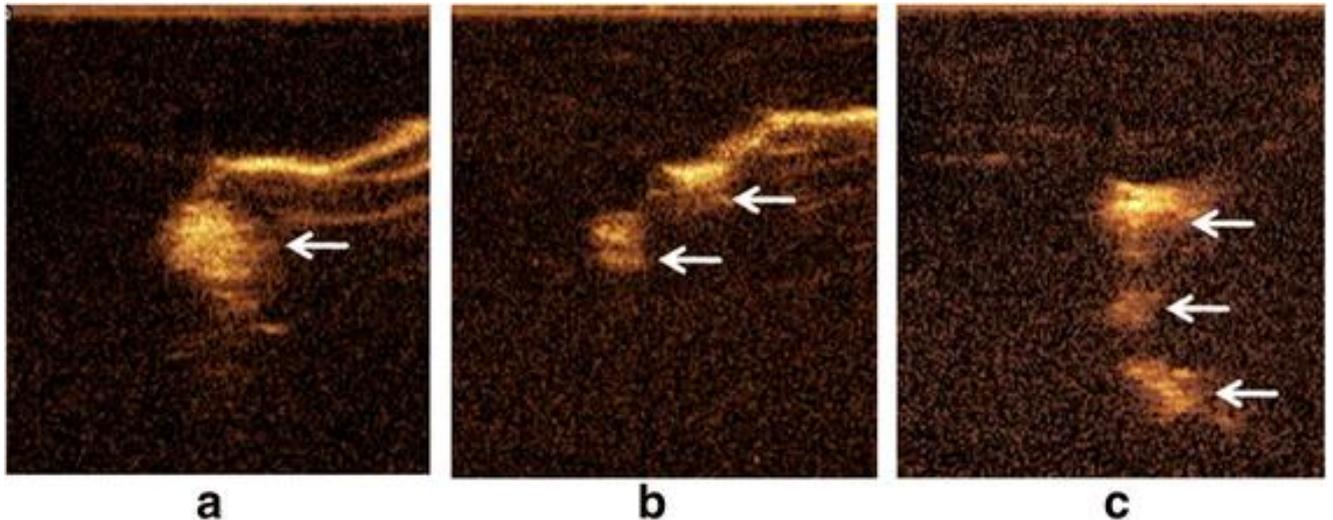
Опубликованный литературный обзор и метаанализ 7 работ, включающих 1118 пациентов, показал, что во всех исследованиях использовались как spio tracers, так и традиционные методы (радиоизотоп и/или синий краситель) для поиска сигнального лимфатического узла. В обзоре проведено сравнение между двумя методами.

Процедура метода: после общей анестезии и минимум за 5 или 20 минут до операции подкожно вводили 5 мл спиио-трейсера, состоящего из 2 мл магнитного трейсера (Сиенна+), разведенного в 3 мл физиологического раствора, в периареолярные или субареолярные области. Затем грудь массировали, чтобы дать трейсеру распространиться в лимфатические узлы. Переносным магнитометром обнаруживали магнитный отклик частиц. Объединенные данные показали, что СПИО не уступает традиционным методам обнаружения СЛУ. Частота идентификации СЛУ для СПИО составила 97,1% (диапазон 94,4–98,0%), а для стандартного метода – 96,8% (диапазон 94,2–99,0%) ($P = 0,69$). Ложноотрицательный ответ равен 8,4% (в диапазоне 2,0–22,0%) методом СПИО и 10,9% (в диапазоне 6,0–22,0%) по стандартной методике с использованием радиоактивного трейсера ($P = 0,55$).

К предпочтительным плюсам данной технологии можно отнести отсутствие лучевой нагрузки на больного и медицинский персонал, простота выполнения метода. Однако после инъекции трейсер может некоторое время оставаться в тканях больного и искажать результаты МРТ-исследования молочных желез, то есть давать артефакты. Небольшое число исследований по выполнению СПИО для поиска СЛУ требует дальнейшего рандомизированного изучения [64; 65; 66].

- Метод microbubbles. Метод ультразвуковой визуализации с гексафторидом серы (Рисунок 1.3).

В качестве ультразвукового контрастного вещества используют стабилизированную фосфолипидами мембрану газов гексафторида серы. Препарат готовится путем совмещения 0,9% 5 мл физиологического раствора и раствора из микропузырьков гексафторида серы 8 мкл/мл. Готовый препарат вводят внутридермально вокруг ареолы.



а) после введения гексафторида серы, б) визуализация лимфатических узлов с эластографией, с) сочетание методов с красителем метиленовым синим

Рисунок 1.3 – Изображения лимфатических узлов во время ультразвуковой визуализации с применением дополнительных методов контрастирования

Применение метода microbubbles в качестве трэйсерного агента периареолярно с последующей оценкой СЛУ с помощью ультразвукового датчика не показало удовлетворительных результатов. Частота обнаружения составила 85–87,7%, а ложноотрицательный ответ равен 39%. Однозначно, такой метод не может применяться для поиска сигнальных лимфатических узлов [67; 68; 69].

Большинство методических вопросов отработано при исследованиях с использованием радионуклидной методики. Доказано, что место введения лимфотропного препарата – перитуморально, подкожно над опухолью, периареолярно, внутрикожно в ареолу, субареолярно – не имеет значения, любой из методов введения позволяет осуществить успешный поиск сигнальных

лимфатических узлов. Мультицентричность опухоли, предшествующая эксцизионная биопсия опухоли не мешают выполнению поиска сигнальных лимфатических узлов.

1.7 Выводы по главе

Стандартом исследования сигнальных лимфатических узлов является метод с использованием радиофармпрепаратов (РФП) или в сочетании с красителем. Однако данная технология несет определенные неудобства, как для пациента, так и для медицинского персонала. В частности, размер частиц РФП варьируется от 50 нм до 10000 нм, что не может гарантировать таргетное накопление в СЛУ, введение РФП должно быть выполнено не менее чем за 2 часа до операции, несмотря на значение предельно-допустимой дозы в год для медицинского персонала 50 мЗв, происходит воздействие ионизирующего излучения.

Технология флуоресцентной лимфографии кардинальным способом исправила вышеперечисленные недостатки поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью РФП. Речь идет о применении флуоресцирующего красителя индоцианина зеленого Indocyanine green (ICG) (Рисунок 1.4).



Рисунок 1.4 – Препарат индоцианин зеленый с раствором для его разведения

Разработанный в 1955 году компанией Kodak препарат получил известность уже в 1956 году, был одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Association) и

стал применяться в клиниках в качестве красителя во многих областях медицины. Препарат безопасен для беременных. ICG представляет собой амфифильное неионизирующее нетоксическое инертное соединение с молекулярным весом 751.4 Дальтон. Трикарбоцианиновый краситель состоит из двух гидрофобных полициклических цепей, связанных с углеродной цепочкой [70; 71; 72].

Благодаря быстрому связыванию с белками плазмы, в частности с В-липопротеинами крови, и выведению с желчью в несвязанном виде, краситель широко применяется в диагностике перфузии тканей. Под действием инфракрасного излучения (ИК-излучения) около 830 нм индоцианина зеленого начинает флуоресцировать, что позволяет идентифицировать нужные анатомические структуры. Пик поглощаемого излучения имеет длину волны около 780 нм. Флуоресценция проникает через ткани толщиной не более 10 мм [70; 71; 72].

Впервые без эффекта флуоресценции у больных РМЖ индоцианин зеленый был применен в 1999 г. К. Motomura и соавт. Сигнальный лимфатический узел был найден у 127 (73,8%) больных РМЖ I-II стадии из 172 пациентов. Среднее число удаленных лимфатических узлов составило 1,7. Средний размер сигнального лимфатического узла – 1,9 мм. В 40 случаях (31,5%) из 127 больных были поражены СЛУ. У 122 (96,1%) из 127 пациентов наблюдалось совпадение статуса СЛУ и подмышечных лимфатических узлов [73].

На поиск СЛУ, по мнению авторов, не влияло: предшествующее оперативное вмешательство, размер опухоли, ее гистологический вариант, а также локализация опухолевого узла. СЛУ были значительно чаще идентифицированы у пациентов до 50 лет (83,3%), чем старше (64,8%). К. Motomura и соавт. сделали следующие выводы: возраст, наличие или отсутствие лимфатической или сосудистой инвазии в опухоли влияют на успешное выявление сигнальных лимфатических узлов [73].

Следующий этап становления метода поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью флуоресцентной лимфографии описывают также японские авторы в 2005 году. В статье Т. Kitai, Т. Inomoto [74] ученые приводят сведения о

группе больных, которым проводилось исследование сигнальных лимфатических узлов двумя разными способами. В число исследованных вошли 18 больных РМЖ сT1-T2. Индоцианин зеленый вводили в ткань молочной железы и искали визуально окрашенные лимфатические узлы в подмышечной области. Далее, вторым этапом, для эффекта флуоресценции применяли инфракрасную камеру. В качестве источника активирующего инфракрасного излучения и регистратора ответной флуоресценции использовалась камера PDE (Photodynamic eye) фирмы Hamamatsu (Рисунок 1.5).

Визуально сигнальные лимфатические узлы найдены в 9 (50%) случаях из 18. После воздействия ИК-излучения сигнальные лимфатические узлы обнаружены у 17 (94%) больных. Среднее число сигнальных лимфатических узлов 2,8 (от 1 до 6). В 6 случаях обнаружены метастазы в сигнальных лимфатических узлах.



Рисунок 1.5 – На фотографии изображен Т. Kitai, основатель метода флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым. В его руках первый прибор для исследования сигнальных лимфатических узлов фирмы Hamamatsu

По данным G. C. Wishart, частота нахождения сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии составляет 100%. Комбинация ICG

и краситель – 95%, ICG и РФП – 77,2% [75]. Цитируемые данные свидетельствуют о том, что метод предпочтительно применять самостоятельно, без комбинации с другими технологиями.

На сегодняшний день технология для поиска сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии является перспективно-развивающимся методом, требует углубленного и детального изучения в качестве альтернативы или смены стандартного метода с использованием РФП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика больных

Работа основана на анализе данных комплексного обследования и лечения 200 пациенток, больных раком молочной железы ранних стадий cT1-3N0M0, I-II (A-B), наблюдавшихся и получавших комбинированное или комплексное лечение, включая реконструктивно-пластические операции, в отделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2016 по 2018 гг.

Предоперационное обследование молочных желез состояло из клинического осмотра, ультразвукового исследования, маммографии. Гистологический вариант опухоли и степень злокачественности определялись после core-биопсии. Следом выполнялось иммуногистохимическое исследование, определение фенотипа опухоли, в который вошли значения рецепторов эстрогена и рецепторов прогестерона, уровень экспрессии белка Her2/neu и индекс пролиферации Ki67.

Были учтены практические рекомендации Российского общества клинических онкологов (RUSSCO) 2016–2018 гг. и международные практические рекомендации (NCCN) 2016–2019 гг. [76; 77; 78], согласно которым у больных с тройным негативным или her2/neu-позитивным фенотипом рака молочной железы назначалось предоперационное лечение в виде химиотерапии, а больным люминальным «B» подтипом в качестве диагностического теста с целью оценки чувствительности опухоли к гормонотерапии назначали ее на 2–4 недели и оценивали степени лечебного патоморфоза, индекс пролиферации опухоли Ki67.

Больные были разделены на две группы: основную и контрольную. Главным различием между ними была обязательно выполненная лимфаденэктомия I-II уровня в контрольной группе. На первом этапе был проведен набор больных в контрольную группу в количестве 100 человек. Была выполнена предварительная оценка диагностических характеристик метода: частота нахождения сигнальных лимфатических узлов составила 98%, частота ложноотрицательных ответов с помощью срочного и планового гистологического заключения равнялась 3,5%. Далее была набрана вторая, основная, группа

больных из 100 человек, в которой при «чистых» сигнальных лимфатических узлах лимфаденэктомия не выполнялась, только при их метастатическом поражении РМЖ.

Электронная база групп включает сведения о стадии заболевания (классификация TNM–8, 2017), гистологической форме опухоли молочной железы, степени злокачественности, экспрессии РЭ, РП, Her2/neu, результатах гистологических исследований, предшествующих операций, наличии мутаций BRCA1, BRCA2, CHEK2, объеме операции, мультицентричности или мультифокальности опухоли, количестве удаленных СЛУ, количестве пораженных СЛУ при срочном и плановом гистологическом исследовании, а также о дате рождения.

При обработке историй болезни в базу данных заносились сведения об анамнезе основного заболевания, объемах и сроках предшествующей гормоно- или химиотерапии. Отмечались варианты радикальных мастэктомий, органосохраняющих и реконструктивно-пластических операций, объемы лимфореи в течение периода госпитализации, наличие и тяжесть послеоперационных осложнений. В ходе работы использовалась фото- и видеосъемка поиска сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии до и во время операции. Информация о судьбе больных получена на основании данных обследований в поликлиническом отделении центра, а также из карт ответов, присылаемых в центр онкологическими учреждениями.

Критерии включения больных в исследование:

- а) больные раком молочной железы любого возраста со стадией заболевания cT1-3N0M0, I-II AB;
- б) больные с клинически непораженными лимфатическими узлами cN0 после обследования;
- в) больные, в том числе после предоперационного системного лечения, включая химиотерапию, гормонотерапию или таргетное лечение.

Критерии исключения больных из исследования:

- а) больные раком молочной железы любого возраста со стадией

заболевания III-IV;

б) больные с клинически пораженными лимфатическими узлами сN+ после обследования;

в) больные после пройденного лучевого лечения.

Характеристика групп больных представлена в таблицах 2.1–2.3.

Таблица 2.1 – Характеристика групп больных раком молочной железы cT1-3N0M0, I-II AB стадий

Признак	Основная группа	Контрольная группа
Количество пациентов	N=100	N=100
Возраст, лет	29–82 Средний – 50	32–79 Средний – 57
Пройденное обследование	1. Осмотр. 2. УЗИ молочных желез и регионарных зон. 3. Маммография	1. Осмотр. 2. УЗИ молочных желез и регионарных зон. 3. Маммография
Метод поиска СЛУ	Флуоресцентная лимфография	Флуоресцентная лимфография
Органосохраняющие операции, мастэктомия	По показаниям	По показаниям
Лимфаденэктомия I-II уровня	Только при нахождении микро- и макрометастаза в СЛУ	Всегда выполнялась после нахождения и гистологической оценки СЛУ
Реконструкция молочной железы	Выполнялась по возможности	Выполнялась по возможности

* N – количество больных.

Как видно из таблицы, главным отличием между группами была проведенная лимфаденэктомия I-II уровня после нахождения сигнальных лимфатических узлов у больных в контрольной группе.

Таблица 2.2 – Распределение больных по возрасту в основной группе

Возраст, лет	Число больных	%
29 – 44	29	29
45 – 60	46	46
61 – 75	21	21
75 – 82	4	4
Всего	100	100

Как видно из таблицы, большую часть больных в основной группе составили женщины среднего и зрелого возраста.

Таблица 2.3 – Распределение больных по возрасту в контрольной группе

Возраст, лет	Число больных	%
32 – 45	18	18
46 – 60	44	44
61 – 75	31	31
75 – 82	7	7
Всего	100	100

Согласно данным таблицы, большая часть больных раком молочной железы представлена средним и зрелым возрастом.

В диаграммах на рисунках 2.1 и 2.2 представлено наглядное изображение распределения больных по возрасту.

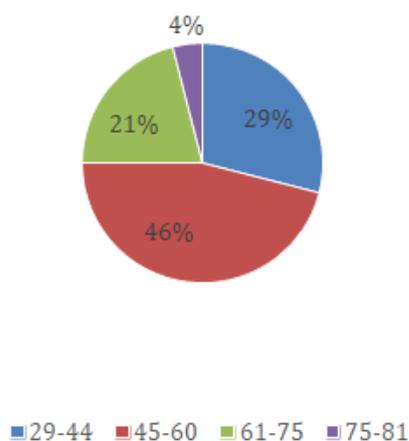


Рисунок 2.1 – Распределение больных по возрасту в основной группе

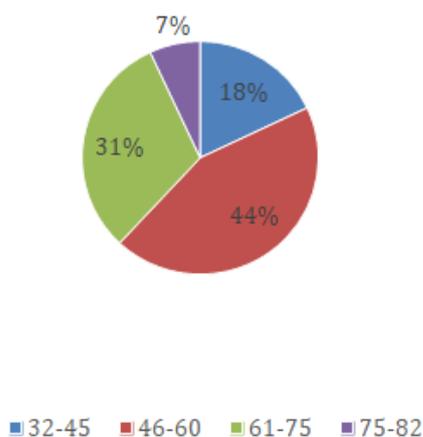


Рисунок 2.2 – Распределение больных по возрасту в контрольной группе

Как видно из таблиц и рисунков, значительную часть больных в обеих группах составили женщины среднего и старшего возраста.

Овариально-менструальная функция была сохранена у половины (50%) пациенток в основной группе (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Менструальная функция у больных в основной группе

Репродуктивный статус	Число больных	%
Менструация сохранена	50	50
Менопауза год и более	50	50
Всего	100	100

Овариально-менструальная функция была сохранена у 29% пациенток в контрольной группе (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Менструальная функция у больных в контрольной группе

Репродуктивный статус	Число больных	%
Менструация сохранена	29	29
Менопауза год и более	71	71
Всего	100	100

Распределение больных раком молочной железы согласно классификации TNM 8-го пересмотра [79] представлено в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Распределение больных в основной группе по TNM 8-го пересмотра

Стадия	Число больных		TNM
	абс.	%	
Ib	15	15	T1N0M0
Ic	38	38	T1N0M0
IIa	41	41	T2N0M0
IIb	6	6	T3N0M0

Из таблицы видно, что в основной группе преобладают больные Ic и IIa стадии.

В контрольной группе также преобладали больные Ic и IIa стадии (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Распределение больных в контрольной группе по TNM 8-го пересмотра

Стадия	Число больных		TNM
	абс.	%	
Ib	7	7	T1N0M0
Ic	38	38	T1N0M0
IIa	54	54	T2N0M0
IIb	1	1	T3N0M0

На диаграммах ниже (Рисунки 2.3 и 2.4) соответственно представлено процентное распределение больных по стадиям TNM-8 в группах. Как видно из диаграмм, в обеих группах больных Ic стадией одинаковое количество – 38% (38 человек).

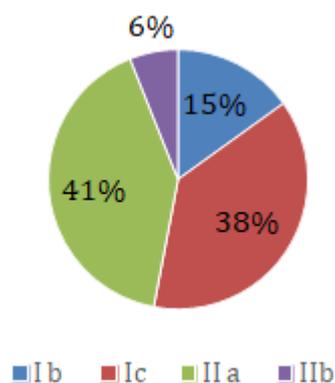


Рисунок 2.3 – Распределение больных TNM-8, основная группа

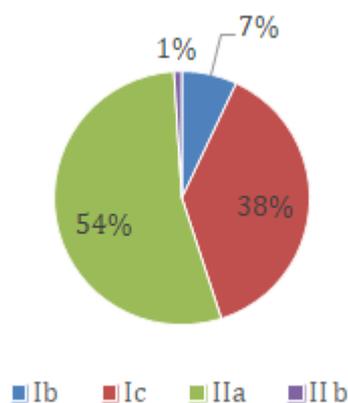


Рисунок 2.4 – Распределение больных TNM-8, контрольная группа

Распределение больных, получавших неoadъювантное лечение в основной группе, представлено в таблице 2.8

Таблица 2.8 – Распределение больных, получавших неoadъювантное лечение в основной группе

Неoadъювантное лечение	Число больных	
	абс.	%
Антиэстрогены (тамоксифен)	24	24
Ингибиторы ароматазы (анастрозол или летрозол)	10	10
Полихимиотерапия	11	11
Без лечения	55	55

Из таблицы видно, что 45 из 55 больных получали предоперационное лечение в виде полихимиотерапии и таргетной терапии. Для определения чувствительности опухоли к гормонотерапии предоперационно назначали антиэстрогены или ингибиторы ароматазы на 2–4 недели.

В таблице 2.9 представлена информация о том, что больные в контрольной группе, так же как и в основной, представлены пациентами, которые получали предоперационное лечение. В контрольной группе преобладают больные без предоперационного системного лечения.

Таблица 2.9 – Распределение больных, получавших неoadъювантное лечение в контрольной группе

Неoadъювантное лечение	Число больных	
	абс.	%
Антиэстрогены (тамоксифен)	17	17
Ингибиторы ароматазы (анастрозол или летрозол)	9	9
Полихимиотерапия	10	10
Без лечения	64	64

На диаграммах ниже (Рисунки 2.5 и 2.6) представлено распределение больных в зависимости от предоперационного лечения. Доля больных, получивших предоперационную системную гормонотерапию, составила в основной и контрольной группах 34% и 26% соответственно.



Рисунок 2.5 – Больные, получавшие предоперационное лечение, основная группа



Рисунок 2.6 – Больные, получавшие предоперационное лечение, контрольная группа

2.2 Методы обследования больных

Согласно практическим рекомендациям онкологов России [77], всем пациентам контрольной и основной групп было выполнено предоперационное обследование для исключения отдаленных метастазов. Исследование молочных желез проводилось по общеизвестным правилам: осмотр и пальпация, маммография и УЗИ, включая исследования регионарных лимфатических узлов – надключичных, подключичных, подмышечных – обычным линейным датчиком с

цветовым картированием. Больные с метастатическими лимфатическими узлами были исключены из исследования (Таблица 2.10). Гистологическая верификация опухоли выполнялась после процедуры core-биопсии опухолевого узла.

Результаты гистологического исследования опухолевых узлов больных из контрольной группы представлены в таблице 2.11

Таблица 2.10 – Распределение больных в зависимости от гистологической формы рака молочной железы в основной клинической группе по S. Lakharni, I. Ellis et al. 2012 [80]

Гистологическая форма инфильтративного рака	Число больных	%
Инфильтративный рак неспецифического типа	74	74
Инфильтративно-дольковый	14	14
Слизистый	3	3
Тубулярный	1	1
Смешанный	2	2
Всего	100	100

Как видно из таблицы, преобладали опухоли инфильтративного рака неспецифического типа молочной железы – 74 (74%). Редкие формы рака были у 4 больных (4%).

Таблица 2.11 – Распределение больных в зависимости от гистологической формы рака молочной железы в контрольной группе по S. Lakharni, I. Ellis et al. 2012 [80]

Гистологическая форма инфильтративного рака	Число больных	%
Инфильтративный рак неспецифического типа	65	65
Инфильтративно-дольковый рак	24	24
Слизистый	4	4
Тубулярный	2	2
Смешанный	5	5
Всего	100	100

Из таблицы видно, что преобладали опухоли инфильтративного рака неспецифического типа молочной железы – 65 (65%). Редкие формы были представлены слизистыми и тубулярными формами рака у 6 больных (6%).

На диаграммах (Рисунки 2.7–2.8) соответственно показано, что в обеих группах преобладал инфильтративный рак неспецифического типа, редкие формы рака молочной железы составили 4% и 6% соответственно.

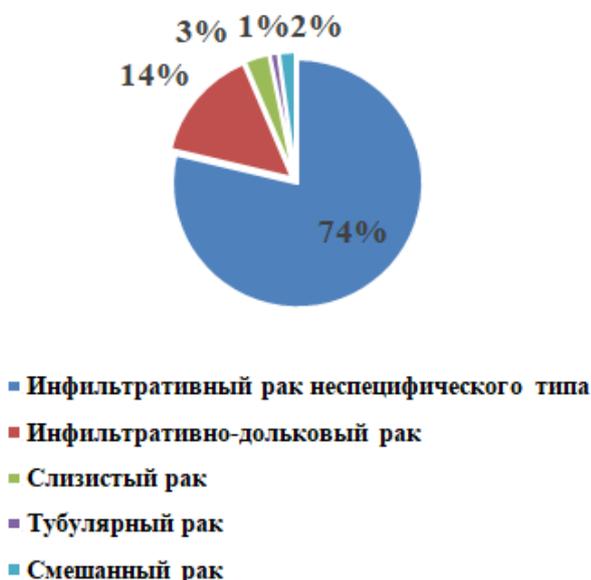


Рисунок 2.7 – Распределение больных в зависимости от гистологической формы рака молочной железы, основная группа



Рисунок 2.8 – Распределение больных в зависимости от гистологической формы рака молочной железы, контрольная группа

При распределении больных в основной группе по степени злокачественности опухолевого узла основную массу составили гистологические неблагоприятные формы: умеренной (G2) и высокой (G3) степени злокачественности – 74% и 22% случаев соответственно (Таблица 2.12).

Таблица 2.12 – Распределение больных по степени злокачественности (G) в основной клинической группе по Ellson-Ellis modification of Scaff-Bloom-Richardson grading system [81]

Степень злокачественности	Число больных	%
G1	4	4
G2	74	74
G3	22	22
Всего	100	100

При распределении больных по степени злокачественности опухолевых узлов в контрольной группе основную массу составили гистологические неблагоприятные формы: умеренной (G2) и высокой (G3) степени злокачественности – 68% и 25% случаев соответственно (Таблица 2.13).

Таблица 2.13 – Распределение больных по степени злокачественности (G) в контрольной клинической группе по Ellson-Ellis modification of Scaff-Bloom-Richardson grading system [81]

Степень злокачественности	Число больных	%
G1	8	8
G2	68	68
G3	25	25
Всего	100	100

На диаграммах ниже (Рисунки 2.9–2.10) показано, что в обеих группах преобладали опухоли со степенью злокачественности G2, а с G1 небольшое количество пациентов 4% и 8% соответственно.

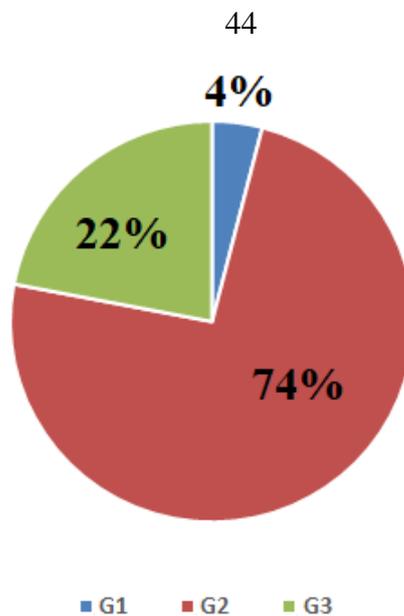


Рисунок 2.9 – Распределение больных по степени злокачественности (G) в основной группе

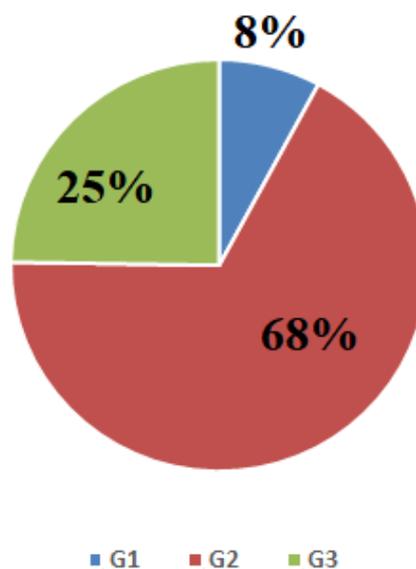


Рисунок 2.10 – Распределение больных по степени злокачественности (G) в контрольной группе

Иммуногистохимическое определение экспрессии маркеров опухоли проводилось на следующих реактивах: рецепторы эстрогенов (CELLMARQUE, CloneSP1) и рецепторы прогестерона (CELLMARQUE, CloneSP2), статус Her2/neu (DAKO), и Ki67 (CloneMIB1).

Определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы

выполнено согласно практическим рекомендациям российского общества онкологов [76; 77]. Индекс пролиферации Ki-67 считали высоким при его значении больше 20% и низким при значении менее 20%. Особенно важным было оценить его у больных после эндокринотерапии, участвовавших в диагностическом тесте.

В таблице 2.14 представлено распределение больных по Ki-67 в основной группе.

Таблица 2.14 – Распределение больных по статусу Ki-67 в основной группе

Уровень Ki-67	Число больных	%
Высокий	45	45
Низкий	55	55
Всего	100	100

Низкий Ki-67 соответствует больным с люминальным А подтипом (Ki67<20%), высокое значение индекса пролиферации – всем остальным фенотипам.

Распределение больных по статусу Ki-67 в контрольной группе представлено в таблице 2.15.

Таблица 2.15 – Распределение больных по статусу Ki-67 в контрольной группе

Уровень Ki-67	Число больных	%
Высокий	35	35
Низкий	65	65
Всего больных	100	100

Из таблицы видно, что 65 % имели низкий индекс пролиферации, соответствующий 20%. У одной из исследуемых выявлен люминальный В Her2/неу положительный фенотип с индексом пролиферации 20%.

Распределение больных по биологическому подтипу в основной и контрольной группах представлено в таблице 2.16–2.17.

Таблица 2.16 – Распределение больных по биологическому подтипу в основной группе

Биологический подтип	Число больных	%
Люминальный А	55	55
Люминальный В Her2/neu негативный	34	34
Люминальный В Her2/neu позитивный	0	0
Нелюминальный Her2/neu позитивный	4	4
Тройной негативный	7	7
Всего	100	100

Из таблицы видно, что 11 пациентов имели неблагоприятные подтипы рака молочной железы, из которых у 7 больных тройной негативный и у 4 больных нелюминальный Her2/neu позитивный фенотип.

Таблица 2.17 – Распределение больных по биологическому подтипу в контрольной группе

Биологический подтип	Число больных	%
Люминальный А	64	64
Люминальный В Her2/neu негативный	26	26
Люминальный В Her2/neu позитивный	1	1
Нелюминальный Her2/neu позитивный	1	1
Тройной негативный	8	8
Всего	100	100

Согласно таблице, самая значительная часть больных имела люминальный А фенотип рака молочной железы. На долю неблагоприятных фенотипов пришлось лишь 10%, что в свою очередь схоже с основной группой, у которой они составили 11%.

На диаграммах ниже (Рисунки 2.11–2.12) показано распределение больных по биологическим фенотипам в обеих группах соответственно.

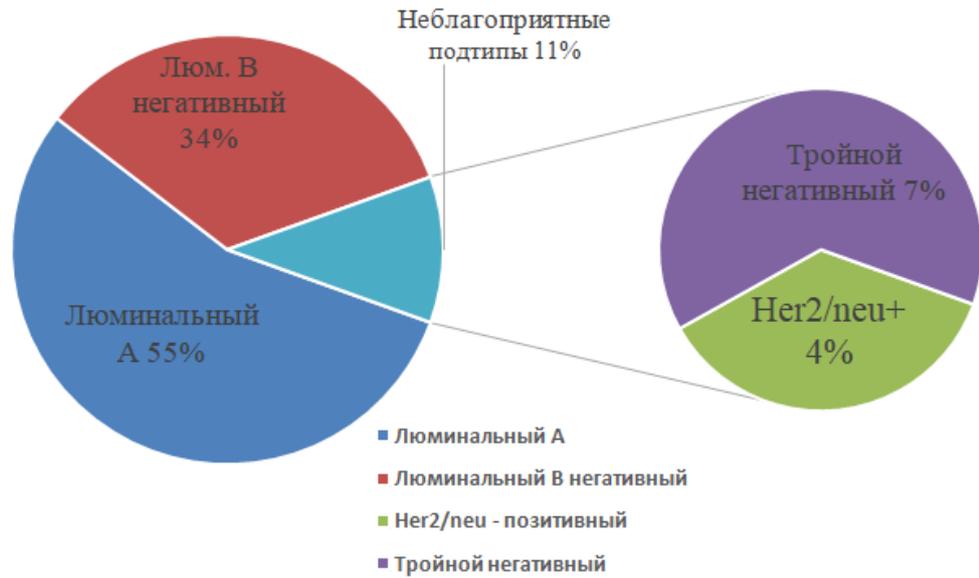


Рисунок 2.11 – Распределение больных по биологическому подтипу в основной группе

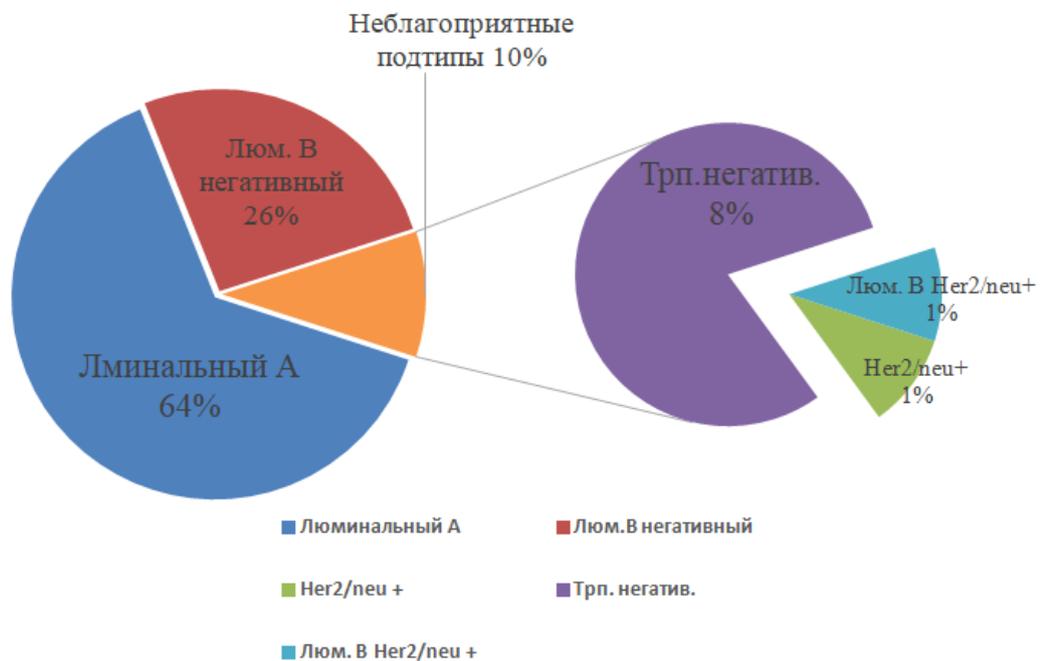


Рисунок 2.12 – Распределение больных по биологическому подтипу в контрольной группе

Как видно из диаграмм, в основной группе неблагоприятные подтипы составили 11%, из которых на долю тройного негативного фенотипа пришлось 7% и 4% на Her2/neu положительный фенотип. В контрольной группе доля с неблагоприятными подтипами равна 10%, из которых 8% с тройным негативным

подтипом, 1% с Her2/neu положительным и 1% с люминальным В Her2/neu положительным фенотипами рака молочной железы.

Согласно практическим рекомендациям онкологов России и международным практическим рекомендациям [77; 78], больным исключали мутации в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2. Данные представлены в таблицах 2.18–2.19.

Молекулярно-генетическое исследование проводили методом Real-time ПЦР «онко-генетика», регистрационное удостоверение РУ №ФСР 2010/08415. Набор MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (Roche).

Таблица 2.18 – Распределение больных по исследованию мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2 в основной группе

Мутации	Число больных	%
BRCA1	7	7
BRCA2	0	0
CHEK2	3	3
Не найдены	35	35
Не исследовались	55	55
Всего больных	100	100

Из данных в таблице видно, что на долю больных с наличием мутаций в генах пришлось 10%, из которых большую часть составили больные с мутацией BRCA1 – 7% и 3% — больные с мутацией CHEK2-гена.

Таблица 2.19 – Распределение больных по исследованию мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2 в контрольной группе

Мутации	Число больных	%
BRCA1	4	4
BRCA2	0	0
CHEK2	6	6
Не найдены	26	26
Не исследовались	64	64
Всего больных	100	100

При сравнении табличных данных видно, что количество больных с мутациями в обеих группах совпадало по 10%. Однако в основной группе

большая часть больных представлена BRCA1-мутацией – 7%, а в контрольной группе — CHEK2-мутацией – 6%.

Распределение больных по предоперационному лечению в обеих группах представлено в таблице 2.20 и на рисунке 2.13.

Таблица 2.20 – Распределение больных по предоперационному лечению

Группы	Химиотерапия	Гормонотерапия	Без лечения
Основная	11%	34%	55%
Контрольная	10%	26%	64%

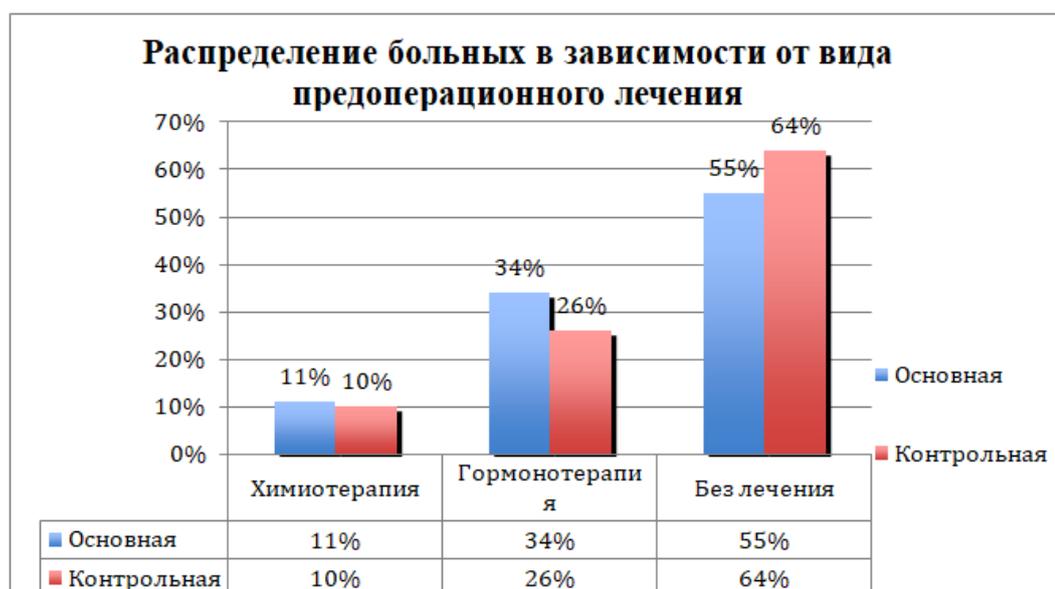


Рисунок 2.13 – Распределение больных в зависимости от вида предоперационного лечения

Согласно табличным данным и диаграмме, в основной группе 45 % больных получали системную предоперационную терапию, а в контрольной – лишь 36%.

2.3 Методы предоперационного лечения

В начале второй главы говорилось о том, что часть больных в обеих группах участвовала в диагностическом тесте с целью определения чувствительности к гормонотерапии. Она проводилась в общепринятых дозировках, препаратами выбора были тамоксифен 20 мг/сутки от 2 до 4 недель ежедневно, летрозол 2,5 мг/сутки или анастрозол 1 мг/сутки от 2 до 4 недель ежедневно. Эффект от их воздействия оценивался с помощью клинического осмотра и пальпации молочных желез, иногда проводилось повторное

ультразвуковое исследование, но самым важным оставалось гистологическое исследование опухоли с определением степени лечебного патоморфоза и индекса пролиферации опухоли Ki-67.

Другая часть больных получала неoadъювантную химиотерапию, уровень эффективности которой также оценивался предыдущими описанными методами, включая повторную маммографию перед операцией.

В основной группе предоперационное лечение получали 45 из 100 больных. В таблице 2.21 приводятся сведения о схемах и режимах неoadъювантной химиотерапии в основной группе.

Таблица 2.21– Распределение больных в зависимости от вида предоперационного лечения в основной группе

Вид лечения	Число больных	100	100%
Химиотерапия	1. 4 АС (60/600 мг/м ²) + Р 60 мг/м ² еженедельно + карбоплатин АУС 2 в/в 12 введений	7	7
	2. 4 АС (60/600 мг/м ²) + Р 80 мг/м ² + трастузумаб 6 мг/кг еженедельно 12 введений	4	4
Гормонотерапия в течение 2–4 недель	Ингибиторы ароматазы	24	24
	Антиэстрогены	10	10
Без лечения		55	55

Как видно из таблицы, предоперационная химиотерапия проводилась 11 больным, 7 из которых имели тройной негативный фенотип, 4 человека – Her2/neu позитивный фенотип.

Предоперационная химиотерапия проводилась по общепринятым современным схемам системной лекарственной химиотерапии.

1. АС: Doxorubicin (доксорубицин) 60 мг/м² внутривенно 1 день + Cyclophosphamidum (циклофосфан) 600 мг/м² внутривенно 1 день – 1 раз в 3 нед., 4 цикла → Paclitaxel (паклитаксел) 60 мг/м² в/в еженедельно + Carboplatin (карбоплатин) АУС-2 в/в еженедельно 12 введений.

Схема Карбоплатин АUC2:

АUC – площадь под кривой «концентрация-время». Доза рассчитывается с помощью формулы Кальверта, исходя из скорости клубочковой фильтрации (СКФ) больного и желаемой площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время».

СКФ для женщин = $\frac{((140 - \text{возраст}) / \text{креатинина в сыворотке крови}) * 0,85}{(\text{вес (кг)} / 72)}$.

Доза карбоплатина = Желаемая АUC * (СКФ + 25).

2. АС: Doxorubicin (доксорубицин) 60 мг/м² внутривенно 1 день + Cyclophosphamidum (циклофосфан) 600 мг/м² внутривенно 1 день – 1 раз в 3 нед., 4 цикла → Paclitaxel (паклитаксел) 80 мг/м² в/в еженедельно + Trastuzumab (трастузумаб) 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений.

В контрольной группе 36 из 100 пациенток получили предоперационное лечение, схемы которой представлены в таблице 2.22.

Доля больных, получивших химиотерапию, составила 10%, из которых у 8% – тройной негативный фенотип, у 1% – Her2/neu позитивный и 1% – люминальный В Her2/neu позитивный фенотипы.

Таблица 2.22 – Распределение больных в зависимости от вида предоперационного лечения в контрольной группе

Вид лечения	Число больных	100	100%
Химиотерапия	1. 4 FAC	4	4
	2. 4 АС (60/600 мг/м ²) + Р 80 мг/м ² + трастузумаб 6мг/кг еженедельно 12 введений	2	2
	3. 4 АС (60/600 мг/м ²) + Р 100 мг/м ² + карбоплатин АUC 2 в/в 12 введений	4	4
Гормонотерапия в течение 2–4 недель	Ингибиторы ароматазы	9	9
	Антиэстрогены	17	17
Без лечения		64	64
Всего больных		100	100

Предоперационная химиотерапия проводилась по общепринятым современным схемам системной лекарственной химиотерапии:

1. 5-Fluorouracil (Фторурацил) 500 мг/кв.м/сут в/в в 1-е и 8-е сутки;
Doxorubicin (Доксорубицин) 50 мг/кв.м в/в в 1-е сутки;
Cyclophosphamide (Циклофосфамид) 500 мг/кв.м в/в в 1-е сутки.
2. AC: Doxorubicin (доксорубицин) 60 мг/м² внутривенно 1 день +
Cyclophosphamide (циклофосфан) 600 мг/м² внутривенно 1 день – 1 раз в 3
нед., 4 цикла → Paclitaxel (паклитаксел) 80 мг/м² в/в еженедельно +
Trastuzumab (трастузумаб) 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в еженедельно
12 введений.
3. AC: Doxorubicin (доксорубицин) 60 мг/м² внутривенно 1 день +
Cyclophosphamide (циклофосфан) 600 мг/м² внутривенно 1 день – 1 раз в 3
нед., 4 цикла → Paclitaxel (паклитаксел) 100 мг/м² в/в еженедельно +
Carboplatin (карбоплатин) AUC-2 в/в еженедельно 12 введений.

Схема Карбоплатин AUC2:

AUC – площадь под кривой «концентрация-время». Доза рассчитывается с помощью формулы Кальверта, исходя из скорости клубочковой фильтрации (СКФ) больного и желаемой площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время».

СКФ для женщин = $\frac{((140 - \text{возраст}) / \text{креатинина в сыворотке крови}) * 0,85}{\text{вес (кг)} / 72}$.

Доза карбоплатина = Желаемая AUC * (СКФ + 25).

Наглядное изображение схем предоперационного лечения представлено на диаграммах ниже (Рисунки 2.14–2.15).

Основная группа

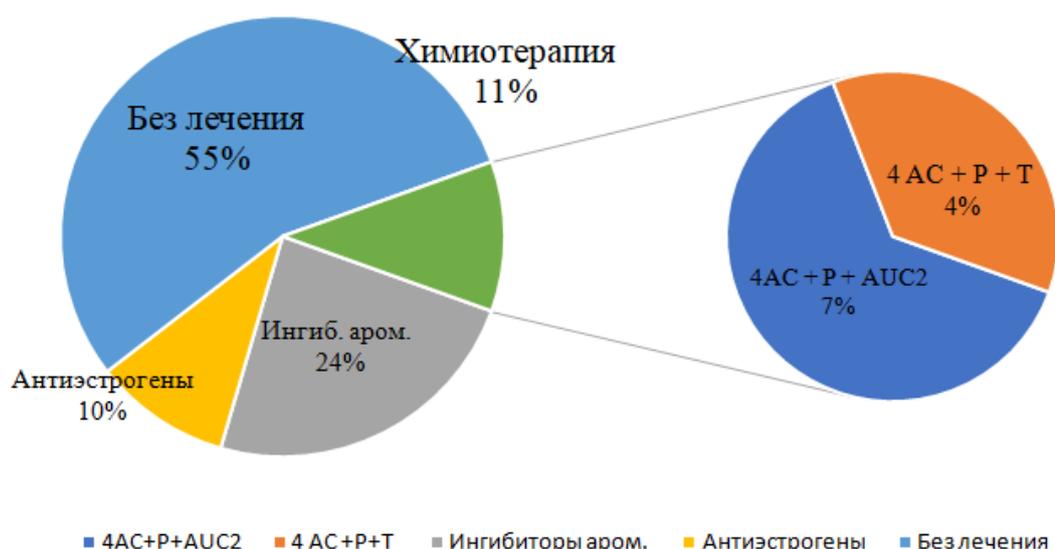


Рисунок 2.14 – Распределение больных по долям с разными схемами химиотерапии и гормонотерапии, основная группа

Согласно диаграмме, лишь 11% пришлось на долю больных, получавших химиотерапию.

Контрольная группа

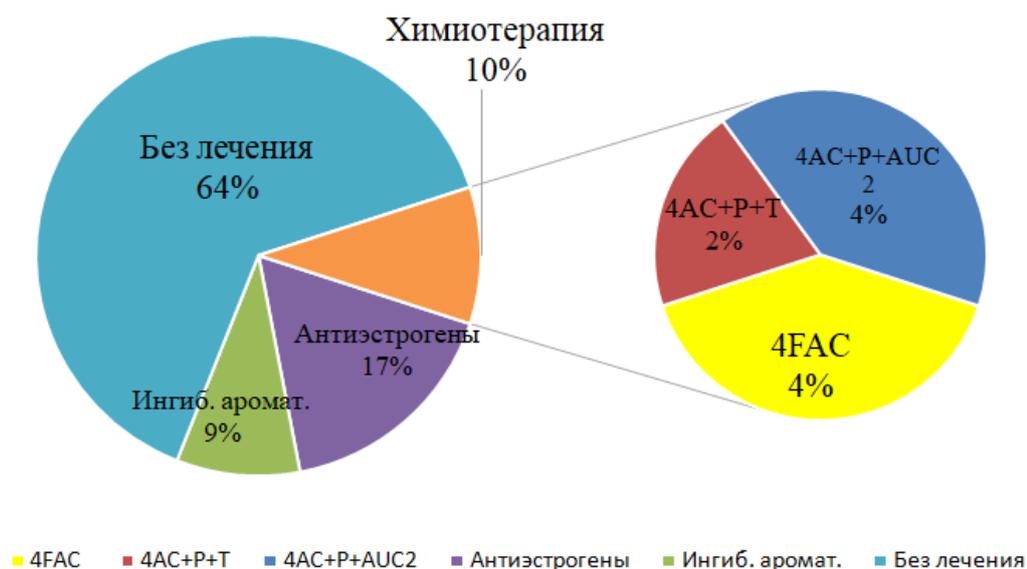


Рисунок 2.15 – Распределение больных по долям с разными схемами химиотерапии и гормонотерапии, контрольная группа

Как видно из диаграммы, лишь 10% в контрольной группе получили предоперационное лечение в виде химиотерапии. Что касается диагностического

теста в виде гормональной терапии перед операцией, то в основной группе преобладали больные, принимающие ингибитор ароматазы – 24%, а в контрольной группе наоборот – антиэстроген (17%).

2.4 Метод флуоресцентной лимфографии для поиска сигнальных лимфатических узлов

Метод флуоресцентной лимфографии был основным для поиска сигнальных лимфатических узлов. Для его выполнения требовались препарат индоцианин зеленый и прибор с инфракрасным излучением.

В качестве источника, активирующего инфракрасное излучение, и регистратора ответной флуоресценции использовался прибор SPY 3000. Флуоресцентное изображение передавалось на экран компьютера (Рисунок 2.16).



Рисунок 2.16 – Прибор SPY 3000, с помощью которого выполнялся поиск сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии

Система SPY 3000 – это интраоперационная система флуоресцентной визуализации, позволяющая хирургам получать, просматривать и архивировать высококачественные флуоресцентные изображения циркуляции, в том числе в

лимфатических и кровеносных сосудах, а также соответствующей перфузии тканей во время разнообразных хирургических процедур.

Для осуществления технологии SPY применяется лазерный источник сигнала ближнего инфракрасного диапазона, вызывающий флуоресценцию нерадиактивного контраста индоцианина зеленого, вводимого непосредственно перед началом исследования, операции. Блок визуализации располагается непосредственно над пациентом таким образом, чтобы съемка захватывала область интереса. Введенный краситель распространяется по лимфатическим сосудам. Под воздействием лазерного излучения в ближнем инфракрасном диапазоне возникает флуоресценция индоцианина. Она регистрируется видеокамерой блока визуализации. Полученный при этом видеосигнал обрабатывается и одновременно записывается в память компьютера и выводится на видеомонитор в режиме реального времени.

Поиск сигнального лимфатического узла начинался сразу после интубации пациента, как первый этап операции, перед которым в стерильный флакон с порошком индоцианина зеленого добавляли стерильную воду для инъекций в объеме 5 мл с целью разведения.

Этапы метода флуоресцентной лимфографии:

1. После интубации пациента и отграничения поля стерильным бельем хирург вводил предварительно разведенный препарат индоцианина зеленого в виде водного раствора (2мг/мл) в объеме 2 мл внутривожно и подкожно по наружному краю ареолы (Рисунок 2.17).

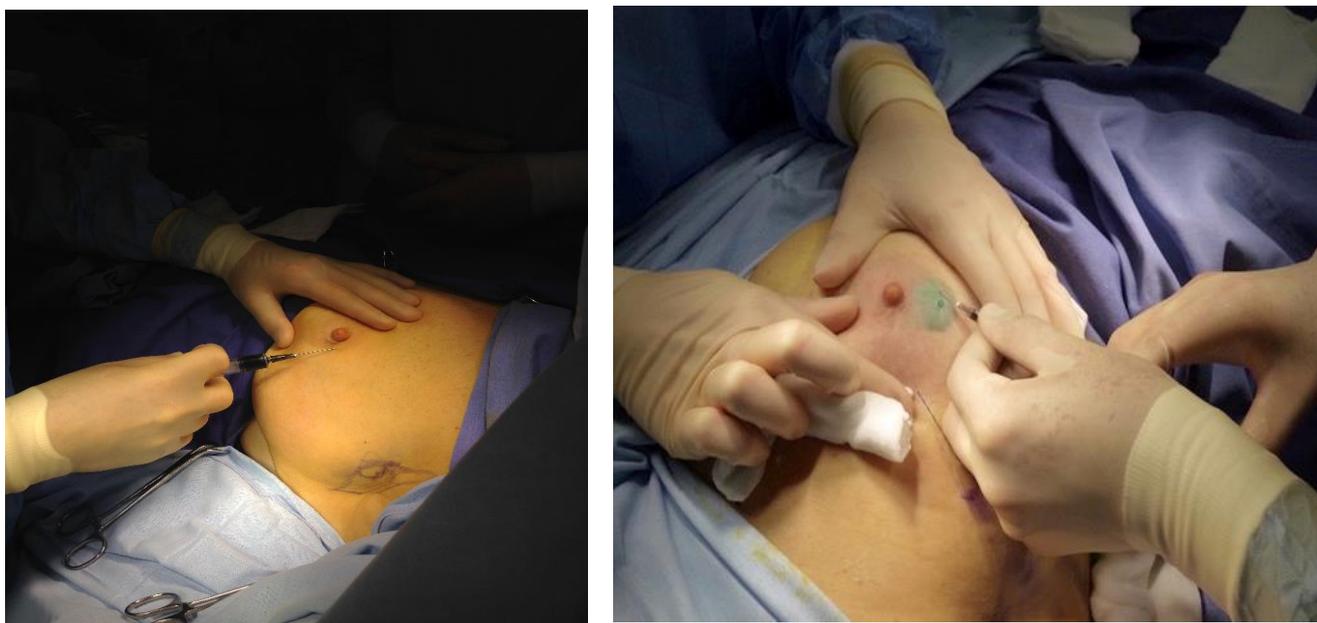


Рисунок 2.17 – Введение разведенного препарата индоцианина зеленого в виде водного раствора

Врач растягивает ткань молочной железы и вводит препарат по наружному краю ареолы внутрикожно и подкожно. Далее, как мы видим на рисунке, индоцианин зеленый был введен внутрикожно, тем самым прокрашивается кожа вокруг места введения препарата.

2. Вторым этапом через некоторое время, обычно от 2 до 5 минут, можно было видеть флуоресцентное изображение лимфатического пути, идущего к подмышечной области (Рисунок 2.18). Изображение на экране компьютера было видно в режиме реального времени, что позволяло зарисовывать на коже пациентки изображение лимфатического протока.

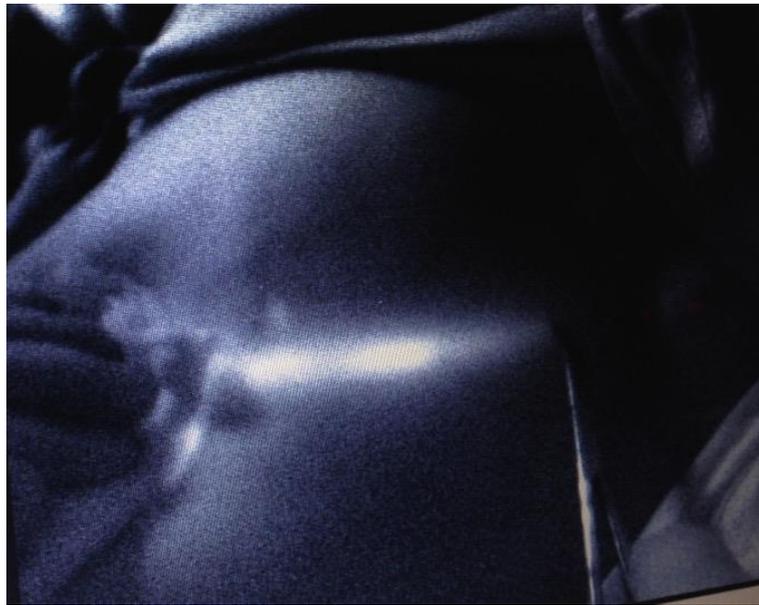


Рисунок 2.18 – Флуоресцентное изображение лимфатического пути

После того, как прошло от 2 до 5 минут после введения препарата, датчик прибора направлялся в область исследования, то есть на место введения, далее отслеживалось, как препарат образует флуоресцирующую дорожку от места введения к подмышечной области. На экране прибора изображена дорожка, начало которой отграничено салфеткой в руках хирурга, а ее прерывание – хирургическим инструментом. Место «обрыва» флуоресцирующей дорожки, то есть лимфатического протока, видимого сквозь кожу, являлось ориентиром для поиска сигнальных лимфатических узлов в глубине тканей подмышечной области. Для этого было необходимо рассечение как минимум кожи, подкожно-жировой клетчатки и поверхностной фасции (Рисунок 2.19).

3. Поиск сигнальных лимфатических узлов в ране.



Рисунок 2.19 – Сигнальный лимфатический узел в ране

После того как хирург рассек кожу, подкожно-жировую клетчатку и поверхностную фасцию, датчик прибора направлялся в рану и начинался поиск флуоресцирующих лимфатических узлов. Окрашивание лимфатических узлов в оттенки зеленого наблюдалось крайне редко, менее 10% случаев. Однако на рисунке 2.20 мы видим один из таких случаев. Синяя стрелка указывает на сигнальный лимфатический узел, который не только прокрасился в зеленый, но и флуоресцирует в ИК-спектре (Рисунок 2.21).



Рисунок 2.20 – На перчатке у хирурга выделенный сигнальный лимфатический узел



Рисунок 2.21 – Флуоресцирующий сигнальный лимфатический узел в ране, отображаемый на экране прибора

После удаления СЛУ контролировалась его флуоресценция, в ране контролировалось наличие или отсутствие дополнительных лимфатических узлов, как с помощью поиска флуоресценции, так и пальпаторно (Рисунок 2.22).

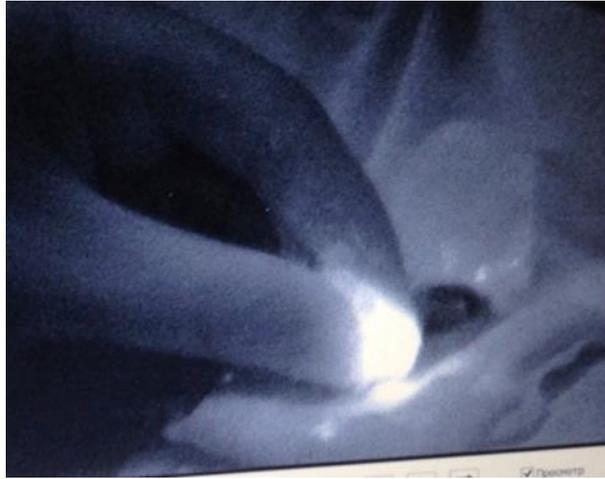


Рисунок 2.22 – Изображение на экране прибора, как хирург держит удаленный флуоресцирующий сигнальный лимфатический узел

И флуоресцирующие и пальпируемые лимфатические узлы расценивались как сигнальные и отправлялись на срочное гистологическое исследование по замороженным срезам с окраской гематоксилином и эозином (Рисунки 2.23–2.25).



Рисунок 2.23 – Макропрепарат сигнальных лимфатических узлов

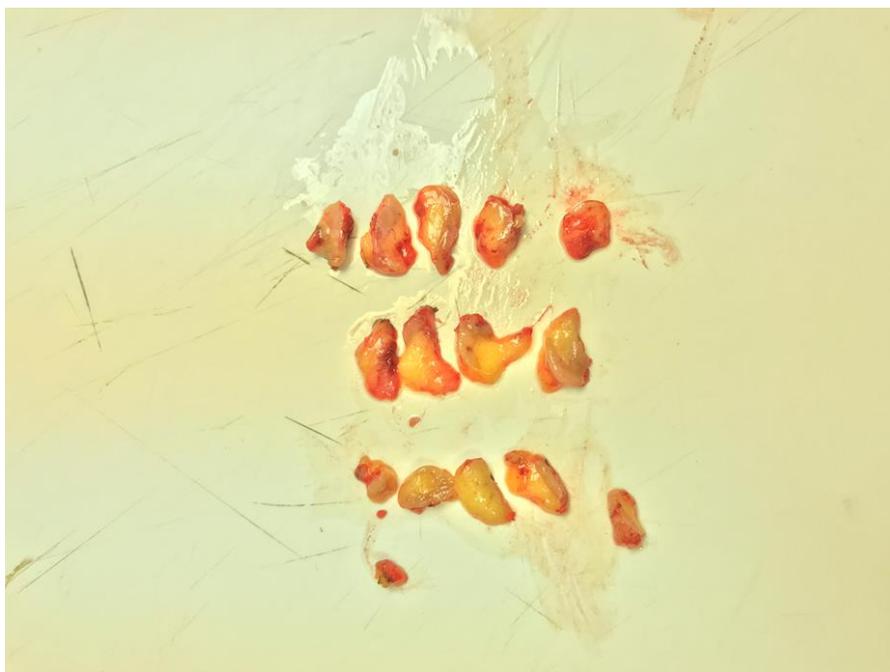


Рисунок 2.24 – Макропрепарат сигнальных лимфатических узлов. Три разрезанных СЛУ, расположенных друг под другом



Рисунок 2.25 – Маркированный лигатурой сигнальный лимфатический узел

На поиск сигнальных лимфатических узлов уходило 10–20 минут, и еще такое же время на срочное гистологическое исследование. Дополнительная окраска лимфатических узлов не использовалась.

В основной группе при нахождении микро- или макрометастазов в СЛУ выполнялась лимфаденэктомия I-II уровня (Рисунок 2.26). В контрольной группе после исследования сигнальных лимфатических узлов, независимо от

патоморфологического заключения, лимфаденэктомия I-II уровней выполнялась всем больным.

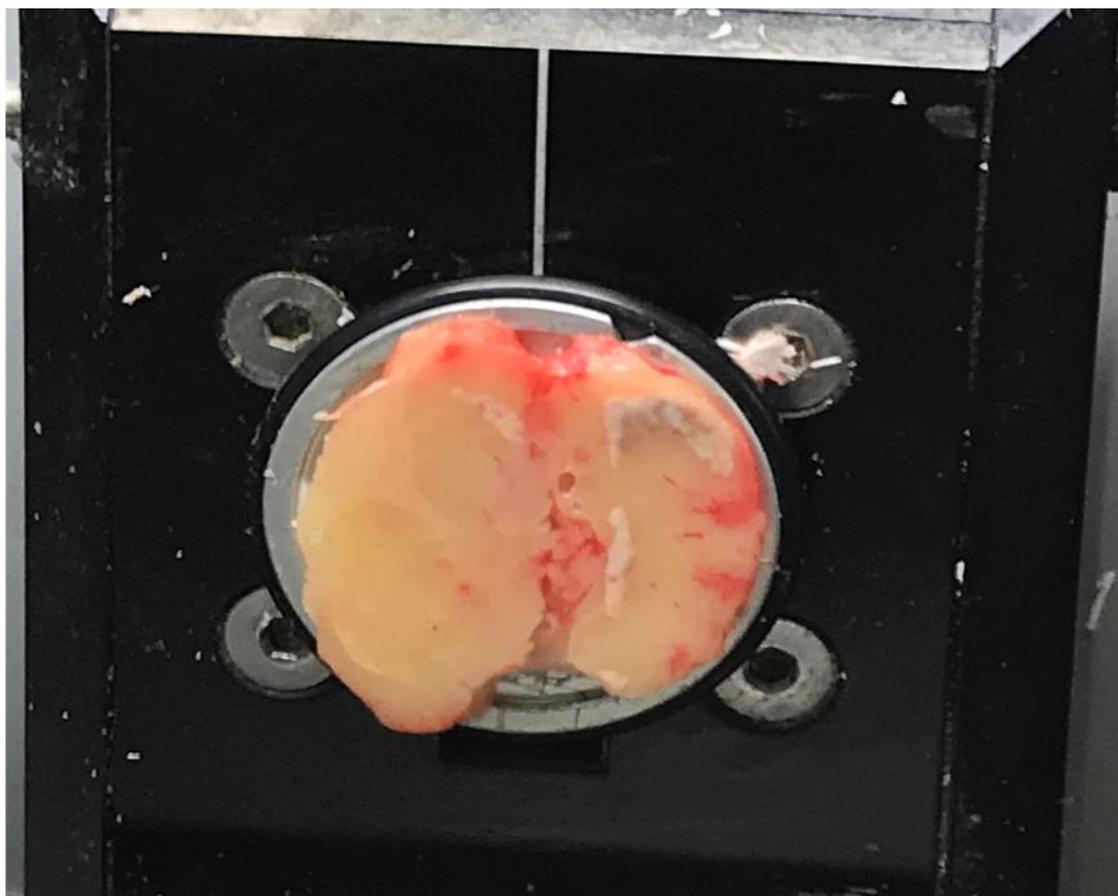


Рисунок 2.26 – Сигнальный лимфатический узел в разрезе, в котором макроскопически определяются метастатические очаги

В ходе исследования СЛУ в двух случаях лимфатические узлы найдены не были. Это произошло по причине того, что мы пересекали лимфатический проток, и индоцианин выливался в рану, тем самым прокрашивая всю исследуемую область. В этот момент на экране прибора вся операционная рана флуоресцировала, поэтому идентифицировать конкретный лимфатический узел было невозможно.

Для исключения подобной ошибки необходимо представить локализацию лимфатического узла, в который впадает лимфатический проток, и оперативный доступ к этому СЛУ осуществлять со стороны, противоположной впадению лимфатического протока в СЛУ.

2.5 Статистический анализ

Для удобства статистической обработки все данные были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета SPSS 17.

Достоверность различий между нормально распределенными количественными показателями вычисляли по критерию хи-квадрата χ^2 . Для выявления различий между количественными данными с распределением, отличным от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни (для независимых групп) и критерий Вилкоксона для зависимых групп. При сравнении качественных переменных для бинарных признаков использовали метод χ^2 и точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (95% точности). ROC-анализ и кривая построены с помощью электронного медицинского калькулятора на базе медицинского университета Джонса Хопкинса.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЛИМФОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАННИХ СТАДИЙ

В нашем исследовании был проведен сравнительный анализ основной и клинической групп больных РМЖ cT1-3N0M0, I-II AB стадий. В обеих группах выполнялся поиск СЛУ методом флуоресцентной лимфографии, его гистологическая оценка, последующая операция по удалению опухоли и по возможности реконструкция молочной железы разными методами.

В основной группе больных в случае, если лимфоузел не был поражен метастазом РМЖ, то аксиллярная лимфодиссекция не выполнялась.

В контрольной группе обязательным условием было выполнение аксиллярной лимфодиссекции.

Результаты исследования СЛУ у больных РМЖ ранних стадий оценивали согласно поставленным задачам:

- диагностические характеристики метода флуоресцентной лимфографии;
- значение предоперационной химио- или гормонотерапии для поиска СЛУ;
- наличие побочных эффектов, ранних и поздних послеоперационных осложнений;
- частота и время до появления регионарного рецидива.

3.1 Хирургическое лечение

На первом этапе хирургического лечения выполнялся поиск сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии. Главным отличием между группами было проведение лимфаденэктомии I-II уровня в контрольной группе после исследования сигнальных лимфатических узлов во время операции. В основной группе лимфаденэктомия I-II уровня выполнялась в случае выявления микро- и макрометастазов в сигнальных лимфатических узлах. В таблице 3.1 представлены результаты нахождения СЛУ в основной группе.

Таблица 3.1 – Проведенное хирургическое лечение в основной клинической группе

Вид операции	Число больных абс. (%)	Среднее количество СЛУ	Количество больных с мтс в СЛУ при срочном гист. исследовании	Число мтс в СЛУ при плановом гист. исслед. абс. (%). Ложноотрицательные
Поиск СЛУ, резекция молочной железы	35 (35%)	4 ± 2,5 мед. 4	7 (7%)	1 (1%)
Поиск СЛУ, мастэктомия с сохранением грудных мышц	20 (20%)	2 ± 1,3 мед. 2	5 (5%)	–
Поиск СЛУ, мастэктомия с одномоментной реконструкцией	45 (45%)	4 ± 2,1 мед. 4	8 (8%)	1 (1%)

Среднее количество лимфатических узлов варьировало от 2 до 4. Ложноотрицательный результат выявлен у двоих больных. Во время срочного гистологического исследования СЛУ были не пораженными, а при плановой дорезке обнаружены микрометастазы. Подробная характеристика этих больных представлена в клинических примерах. В таблице 3.2 показано распределение сигнальных лимфатических узлов по уровню поражения.

В 22 случаях (22%) СЛУ были поражены во время срочного и планового гистологического исследования. В 20 случаях метастазы локализовались только в пределах сигнальных лимфатических узлов, но в 2 случаях – за его пределами.

Таблица 3.2 – Распределение больных по статусу лимфоузлов в основной группе

Статус лимфоузлов	Количество больных	
	абс.	%
pN0	78	(78%)
pNsn+	20	(20%)
Поражение, выходящее за пределы СЛУ	2	(2%)
Всего больных	100	(100%)

В таблице 3.3 приводятся сведения о частоте нахождения СЛУ при разных объемах хирургического лечения. Во время срочного гистологического исследования среднее количество исследуемых СЛУ составило от 2 до 3. Среднее количество исследованных лимфатических узлов после лимфаденэктомии I-II уровня варьировало от 12 до 14.

Таблица 3.3 – Проведенное хирургическое лечение в контрольной клинической группе

Вид операции	Число больных абс. (%)	Среднее количество СЛУ	Количество больных с мтс в СЛУ при срочном гист. исследовании	Число мтс в СЛУ при плановом гист. исслед. абс. (%). Ложноотрицательные	Среднее количество исследованных лимфоузлов абс. (%)
Поиск СЛУ, радикальная резекция молочной железы	23 (%)	$2 \pm 2,1$ мед.	1 (1%)	–	$12 \pm 2,5$ мед. 10,5
Поиск СЛУ, радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц	60 (%)	$3 \pm 1,3$ мед.	1 (1%)	1 (1%)	$14 \pm 1,5$ мед. 12
Поиск СЛУ, радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией	17 (%)	$2 \pm 2,2$ мед.	1 (1%)	–	$11 \pm 2,5$ мед. 9

В таблице 3.4 показано распределение больных по статусу лимфоузлов в контрольной группе.

Таблица 3.4 – Распределение больных по статусу лимфоузлов в контрольной группе

Статус лимфоузлов	Количество больных абс. (%)
pN0	69 (71,4%)
pNsn+	25 (25,5%)
Поражение, выходящее за пределы СЛУ	4 (4,1%)
Всего больных	98 (100%)

В контрольной группе количество метастатических СЛУ во время срочного и планового гистологического исследования было больше, чем в основной группе. В 4 случаях метастазы распространялись за пределы только сигнальных лимфатических узлов.

На диаграммах ниже (Рисунок 3.1) представлено поражение сигнальных лимфатических узлов в обеих группах.

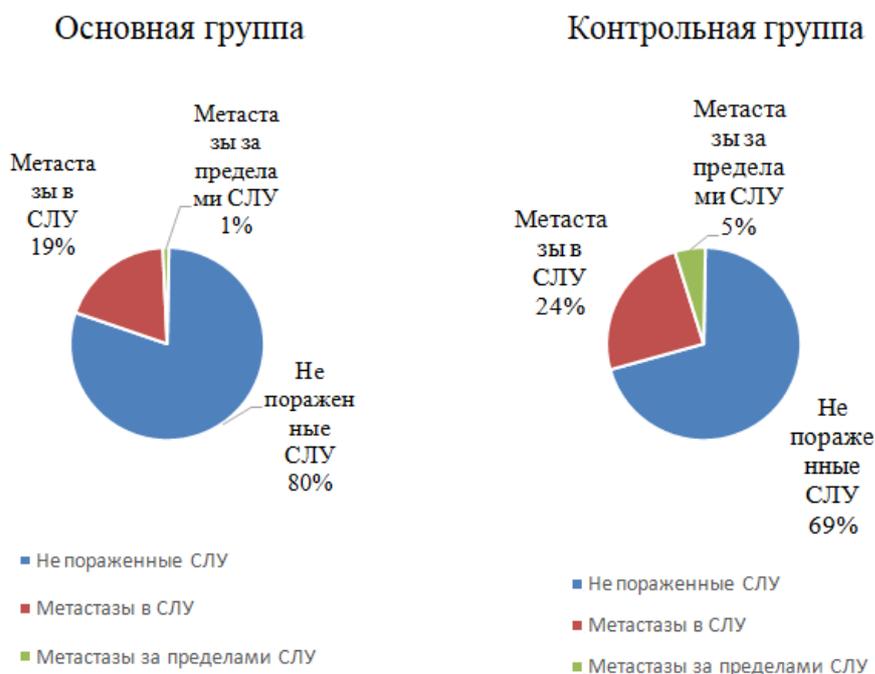


Рисунок 3.1 – Поражение сигнальных лимфатических узлов в основной и контрольной группах

В контрольной группе зафиксирована большая частота поражения СЛУ – 29%, из которых в 4% случаев метастазы выходили за пределы сигнальных

лимфатических узлов. В свою очередь, следует отметить, что в основной группе 45 из 100 человек получали предоперационное лечение, а в контрольной – 36 из 100.

В основной группе метастазы в сигнальных лимфатических узлах найдены у двоих больных после предоперационной системной химиотерапии, из которых в одном случае после лечения тройного негативного фенотипа РМЖ в СЛУ обнаружен лечебный патоморфоз 4 степени. Из двадцати случаев метастатических СЛУ (60%) в восьми случаях (40%) больные получали системную терапию, шесть человек – гормонотерапию и двое больных – системную полихимиотерапию.

В контрольной группе большая часть больных с метастатическими сигнальными лимфатическими узлами не получала системную терапию – 26 человек (93%), и лишь у двоих больных (7%) были обнаружены метастазы в СЛУ после гормонотерапии без признаков лечебного патоморфоза (Рисунок 3.2).

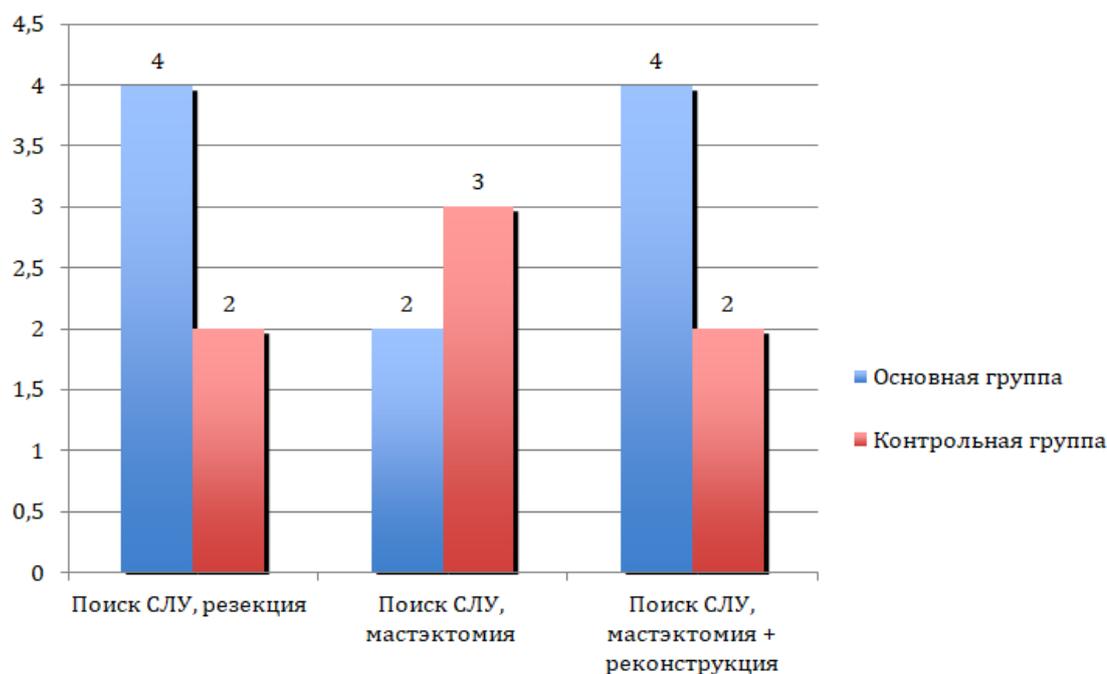


Рисунок 3.2 – Количество исследуемых сигнальных лимфатических узлов в зависимости от объема хирургического вмешательства

Объем хирургического вмешательства никак не повлиял на поиск сигнальных лимфатических узлов, так как в основной группе их было от 2 до 4, а в контрольной группе – от 2 до 3, что соответствует общепринятым данным.

В следующей диаграмме (Рисунок 3.3) представлено распределение микро- и макрометастазов во время срочного и планового гистологического исследования в группах.

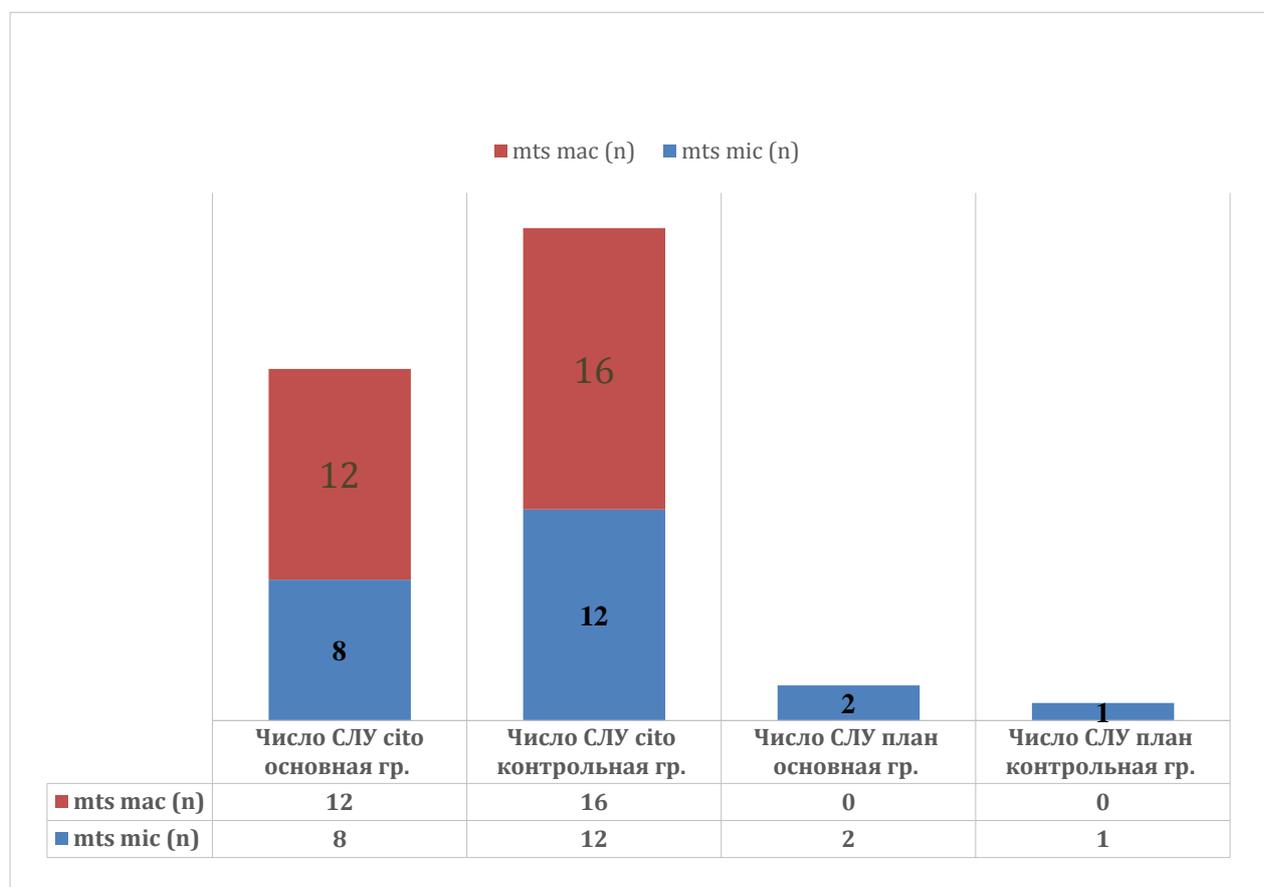


Рисунок 3.3 – Распределение микро- и макрометастазов во время срочного и планового гистологического исследования в группах

Как видно из диаграммы, при плановом гистологическом исследовании сигнальных лимфатических узлов выполнена их дорезка, после которой следует, что в 2-х случаях в основной группе в непораженных лимфатических узлах обнаружены микрометастазы при срочном гистологическом исследовании (Таблица 3.5). В контрольной группе микрометастазы при плановом гистологическом исследовании найдены у одной больной. Макрометастазы в СЛУ при плановом гистологическом исследовании не были выявлены.

Таблица 3.5 – Распределение метастатических сигнальных лимфатических узлов по pTNM при срочном гистологическом исследовании

pTNM	Основная группа, n=20	Контрольная группа, n=28
pT1bNmicM0	1	3
pT1bN1M0	2	2
pT1cNmicM0	3	5
pT1cN1M0	6	7
pT2NmicM0	4	5
pT2N1M0	4	6

Из таблицы видно, что в обеих группах не было метастазов в сигнальных лимфатических узлах при pT3. Распределение больных по стадиям представлено на диаграммах ниже (Рисунок 3.4–3.5).



Рисунок 3.4 – Распределение больных с метастазами в сигнальных лимфатических узлах в основной группе

Одинаковое число больных было II A и II B стадии по 40% соответственно. IV стадию составили все больные категории pT1b,c Nmic(sn). В стадию II A вошли pT1,b,c N1(sn), а в II B pT2Nmic(sn) или pT2N1(sn).



Рисунок 3.5 – Распределение больных с метастазами в сигнальных лимфатических узлах в контрольной группе

В контрольной группе большая часть больных с пораженными сигнальными лимфатическими узлами представлена II B стадией, 39% или 11 случаев. В основной группе зависимость между стадией заболевания и наличием метастаза в сигнальном лимфатическом узле статистически незначима ($p > 0,05$). В контрольной группе, несмотря на тенденцию увеличения количества метастазов в СЛУ с увеличением стадии РМЖ, уровень достоверности также статистически незначим ($p > 0,05$).

Большая часть больных с метастатическими сигнальными лимфатическими узлами не получала системную предоперационную терапию. В основной группе из 20 человек у 6 (30%) выявлены метастазы в СЛУ после предоперационной системной гормонотерапии, у 2 (10%) – после системной химиотерапии, из которых в 1 случае выявлен лечебный патоморфоз 4 степени после лечения по поводу тройного негативного фенотипа с клиническим T1c. Оставшиеся 60% с метастазами в СЛУ не получали системное предоперационное лечение. В контрольной группе из 28 случаев поражения сигнальных лимфатических узлов только у 6 (21,4%) больных ранее была проведена системная гормонотерапия, в 78,6% случаев больные с метастатическими СЛУ не получали системного лечения.

Информацию о количестве лимфореи записывали в журнал перевязок, в

котором отмечались сутки после операции и объем отделяемой жидкости (Таблицы 3.6–3.7).

Таблица 3.6 – Количество лимфореи после хирургического лечения в основной группе

Вид операции	Количество дней	Объем (мл)
Поиск СЛУ, резекция молочной железы	4+/-2 мед. 4,2	30+/-10
Поиск СЛУ, мастэктомия с сохранением грудных мышц	5 +/-3 мед. 5.1	70+/-10
Поиск СЛУ, мастэктомия с одномоментной реконструкцией	3+/-2 мед. 3,3	50+/-10

Таблица 3.7 – Количество лимфореи после хирургического лечения в контрольной группе

Вид операции	Количество дней	Объем (мл)
Поиск СЛУ, радикальная резекция молочной железы	10+/-2 мед. 11,5	60+/-10
Поиск СЛУ, радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц	16 +/-3 мед. 16,5	90+/-10
Поиск СЛУ, радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией	14+/-2 мед. 14,5	100+/-10

В результате сбора и подсчета данных получено статистически значимое различие между группами по срокам и объему лимфореи ($p > 0,05$).

Наблюдение за пациентами проводилось на протяжении от 24 до 36 месяцев с момента хирургического лечения. 76 из 100 больных основной группы и 46 пациентов из контрольной группы наблюдались в поликлинике «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина». Каждые три месяца пациентам проводился осмотр и пальпация, ультразвуковое исследование послеоперационной области. В данный непродолжительный период наблюдения, случаев местного рецидива, как в подмышечной области, так и в оставшейся части молочной железы обнаружено не было.

Соотношение между статусом СЛУ и остальных подмышечных лимфоузлов в обеих группах представлено в таблицах 3.8–3.9.

Таблица 3.8 – Соотношение между статусом СЛУ и остальных подмышечных лимфоузлов в основной группе

Остальные несигнальные лимфатические узлы			
Показатель	Число больных	Отсутствие mts pN0	mts pN +
Метастазов нет в сигнальных л/у	78	76 (97,4%)	2 (1,45%)
Метастазы есть в сигнальных л/у	22	20 (91,0%)	2 (10,34%)

В основной группе было 2 случая ложноотрицательного результата, а также 2 случая ложноположительного результата.

Таблица 3.9 – Соотношение между статусом СЛУ и остальных подмышечных лимфоузлов в контрольной группе

Остальные несигнальные лимфатические узлы			
Показатель	Число больных	Отсутствие mts pN0	mts pN +
Метастазов нет в сигнальных л/у	69	68 (98,55%)	1 (1,45%)
Метастазы есть в сигнальных л/у	29	26 (89,66%)	3 (10,34%)

При исследовании оставшихся несигнальных лимфатических узлов в контрольной группе выявлен 1 случай метастаза РМЖ, что соответствует ложноотрицательному результату.

Основная группа больных

Сигнальные лимфатические узлы найдены у всех больных – 100%. В 20 (20%) случаях при срочном гистологическом исследовании в сигнальных лимфатических узлах обнаружены микро- $n=8$ ($<0,1$ см) и макро- $n=12$ ($>0,1$ см) метастазы в регионарные лимфоузлы. При нахождении метастазов в СЛУ выполнялась аксиллярная лимфодиссекция I-II уровней по Berg.

При срочном гистологическом исследовании найдены крайне

подозрительные клетки в отношении метастаза рака молочной железы, а при плановом исследовании после дорезки лимфатических узлов метастазы отсутствовали. По этой причине больным была выполнена аксиллярная лимфодиссекция I-II уровня.

При плановом гистологическом исследовании ложноотрицательный результат зарегистрирован у 2 больных в 9% случаях, при срочном гистологическом исследовании в СЛУ метастазы отсутствовали, а после планового гистологического исследования обнаружены микрометастазы $> 0,1$ мм.

По рекомендациям NCCN 2020 г., в случае нахождения микрометастазов в СЛУ лимфаденэктомия при последующей лучевой терапии не проводится.

Чувствительность метода:

Истинно положительные случаи болезни (ИП=22): (ИП + ложноотрицательные случаи) (ЛО=2) составили 91,6%.

Специфичность метода:

Истинно отрицательные случаи болезни (ИО=78): (ИО + ложноположительные случаи) (ЛП=2) – 97,5%.

Диагностическая эффективность теста или точность – $22+78(22+78+2) = 98\%$.

Предсказательная ценность положительного результата (positive predictive value) – $22/22+2=91,6\%$.

Предсказательная ценность отрицательного результата (negative predictive value) – $78/78+2= 97,5\%$.

Отношения правдоподобия положительного результата теста (Positive likelihood ratio) – $91,6/1-100 = 0,925 - 92,5\%$.

Отношения правдоподобия отрицательного результата теста (Negative likelihood ratio) – $1-91,6/100=0,906 - 90,6\%$.

Уровень Ki67 в опухолевом узле снизился до низкого значения ($<20\%$) лишь в 11 случаях у пациентов с выраженным лечебным патоморфозом 3-й и 4-й степени после предоперационной химиотерапии. У больных после гормонотерапии статистически значимого снижения Ki67 не отмечено, $p>0,05$.

Отсюда можно сделать вывод, что диагностический тест в виде применения 2–4 недельной гормонотерапии был отрицательным у данной категории больных.

Контрольная группа

Сигнальные лимфатические узлы были найдены у 98% больных. В 28 (28,6%) случаях при срочном гистологическом исследовании сигнальных лимфатических узлов обнаружены микро- $n=13 (<0,1 \text{ см})$ и макро- $n=16 (>0,1 \text{ см})$ метастазы в регионарных лимфатических узлах. Всем пациентам после поиска сигнальных лимфатических узлов была выполнена аксиллярная лимфодиссекция I-II по Berg.

При плановом гистологическом исследовании ложноотрицательный результат зарегистрирован у 1 больного в 3,5% случаев, при срочном гистологическом исследовании в СЛУ метастазы отсутствовали, а при плановой дорезке лимфатических узлов обнаружены микрометастазы.

Чувствительность метода:

Истинно положительные случаи болезни (ИП=29): (ИП + ложноотрицательные случаи) (ЛО=1) составили 96,67%.

Специфичность метода:

Истинно отрицательные случаи болезни (ИО=69): (ИО + ложноположительные (не было) случаи): 100%.

Точность – $29+69 / 98+1 = 99\%$.

Предсказательная ценность положительного результата (positive predictive value) – $29/29+0 = 100\%$.

Предсказательная ценность отрицательного результата (negative predictive value) – $69/69+1 = 98,5\%$.

Отношения правдоподобия положительного результата теста (Positive likelihood ratio) – $96,67/1-100 = 0,976 - 97,6\%$.

Отношения правдоподобия отрицательного результата теста (Negative likelihood ratio) – $1-96,67/100 = 0,956 - 95,6\%$.

Уровень Ki67 в опухолевом узле после системного лечения снизился до низкого значения ($<20\%$) в 7 случаях у пациентов с выраженным лечебным

патоморфозом 3 степени после системной химиотерапии, в 5 случаях после гормонотерапии в течение 4-х недель достигнут патоморфоз 2–3 степени.

В таблице 3.10 представлены результаты по основным диагностическим характеристикам обеих групп.

Таблица 3.10 – Диагностические характеристики метода флуоресцентной лимфографии

Группы	Частота нахождения	Чувствительность	Специфичность	Точность
Основная	100 (100%)	91,6%	97,5%	98%
Контрольная	98 (98%)	96,67 %	100%	99%

Частота нахождения в основной и контрольной группах составила 100% и 98% соответственно. Ложноотрицательный ответ в основной группе зафиксирован у 2 (9%) больных из 100 и у 1 (3,5%) больной из 98 в контрольной группе.

Предсказательная ценность флуоресцентной лимфографии представлена на гистограмме ниже (Рисунок 3.6).



Рисунок 3.6 – Предсказательная ценность флуоресцентной лимфографии в обеих группах

Как видно из гистограммы, в обеих группах предсказательная ценность находится на высоком уровне. Предсказательная ценность положительного результата в основной группе $> 90\%$, а в контрольной группе достигает 100% . Предсказательная ценность отрицательного результата также находится на приемлемом уровне: $97,5\%$ в основной группе и $98,5\%$ в контрольной группе.

Показатели правдоподобия метода флуоресцентной лимфографии представлены на рисунке 3.7.



Рисунок 3.7 – Показатели правдоподобия метода флуоресцентной лимфографии в обеих группах

Из гистограммы видно, что показатели правдоподобия положительного и отрицательного результатов $> 90\%$, что является показателем эффективности метода флуоресцентной лимфографии.

Для изображения диагностической эффективности метода построены ROC-кривые (Рисунки 3.8–3.10). Receiver operating characteristic (ROC) анализ выполнен с помощью электронного калькулятора на базе медицинского университета Джонса Хопкинса, Соединенные штаты Америки, Балтимор.

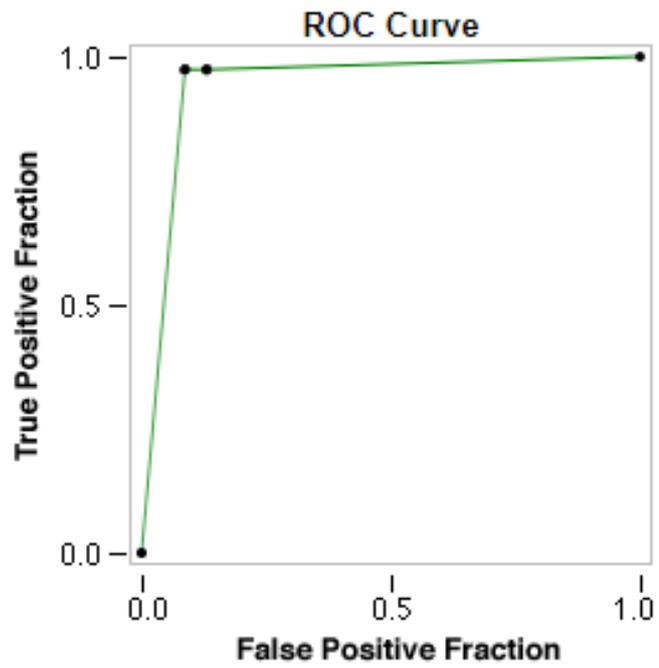


Рисунок 3.8 – ROC-кривая 1. Контрольная группа больных

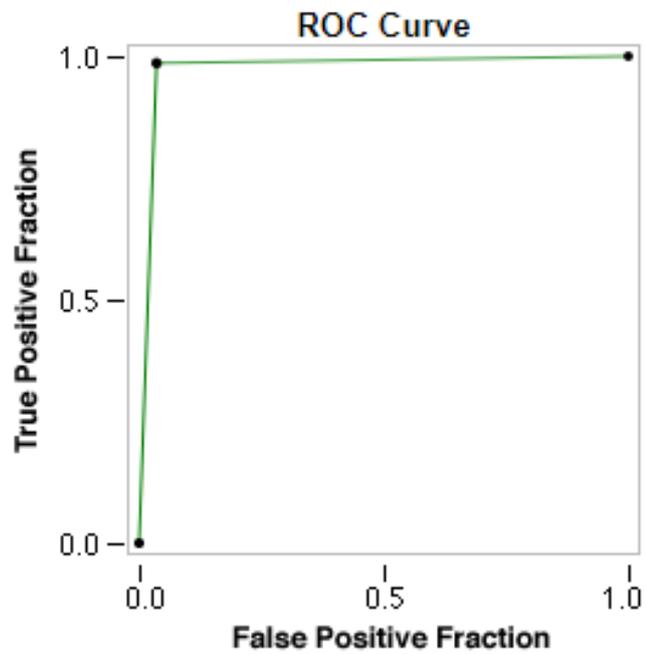


Рисунок 3.9 – ROC-кривая 2. Основная группа больных

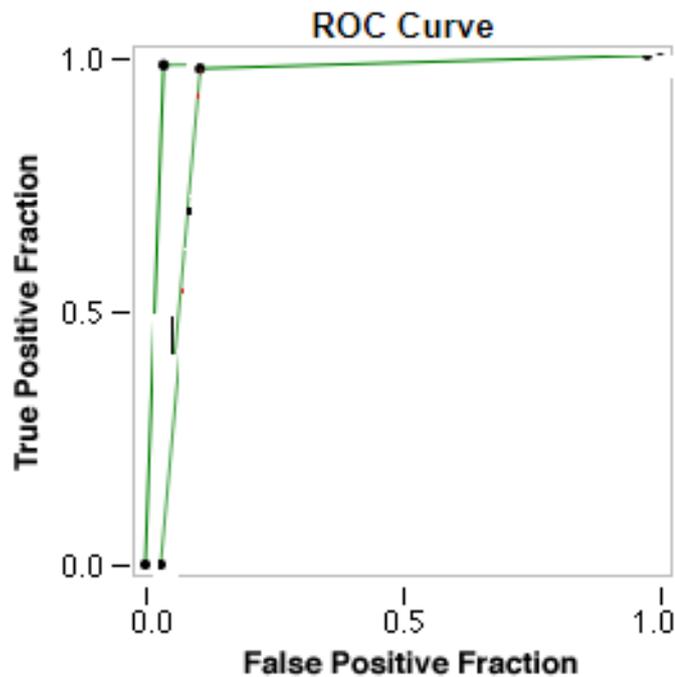


Рисунок 3.10 – ROC-кривая 3. Сравнение двух групп больных

Из рисунков видим, что кривая стремится к левому верхнему углу, что соответствует высокой информативности метода флуоресцентной лимфографии.

Пациентам, которым была проведена неоадьювантная системная терапия, оценивали степень лечебного патоморфоза в опухолевых узлах, пользуясь классификацией Г. А. Лавниковой.

Степень лечебного патоморфоза определяли по классификации Г.А. Лавниковой 1973, 1976 гг. [82]:

I степень – опухоль сохранилась, имеются только дистрофические изменения в опухолевых клетках (более 50% опухолевой паренхимы сохранено);

II степень – очаги некроза и фиброза, но большая часть опухоли сохранена (сохранено 20–50% опухолевой паренхимы);

III степень – некроз, фиброз, единичные дегенерированные опухолевые клетки (до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов);

IV степень – опухолевых клеток не найдено.

По данным гистологического исследования удаленного материала, клинически значимый лечебный патоморфоз в опухолевом узле в основной

группе представлен:

- 2–3 степени у 5 (5%) больных после четырех недель предоперационной гормонотерапии;
- 3–4 степени у 11 (11%) больных после химиотерапии.

Таким образом, выраженный лечебный патоморфоз (3–4 степени) был выявлен только после неoadьювантной химиотерапии у 11 (11%) больных.

Лечебный патоморфоз в контрольной группе составил:

- 2–3 степени у 5 больных (5 %) после четырех недель предоперационной гормонотерапии;
- 3–4 степени у 7 больных после химиотерапии (7 %).

Таким образом, выраженный лечебный патоморфоз (3–4 степени) выявлен только у 7 (7%).

Распределение больных по степени лечебного патоморфоза представлено на диаграмме ниже (Рисунок 3.11).

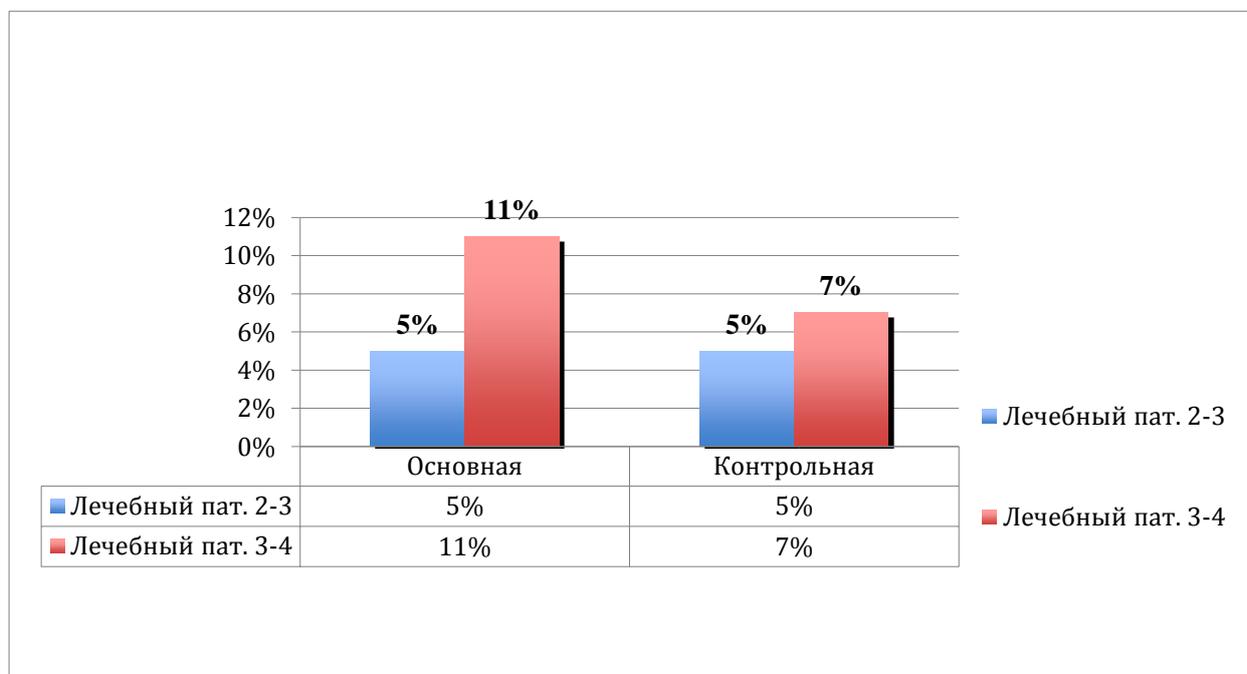


Рисунок 3.11 – Распределение больных в зависимости от степени лечебного патоморфоза по Лавниковой Г. А.

Как видно из диаграммы, больший процент лечебного патоморфоза 3–4 степени оказался в основной группе после системной химиотерапии.

3.2 Побочные эффекты и послеоперационные осложнения

Во время выполнения исследовательской работы не было зафиксировано ни одного случая аллергических реакций после введения индоцианина зеленого.

В качестве побочного эффекта были отмечены случаи окрашивания кожи индоцианином зеленым после органосберегающих операций. Вокруг места введения препарата цвет кожи становился зеленым. Как правило, в течение 3-х недель ICG полностью рассасывался, и цвет кожи становился прежним.

Общехирургические осложнения, характерные для любой операции (кровотечения, нагноения раны), не были отмечены.

3.3 Преимущества и недостатки метода флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым

К преимуществам метода следует отнести:

1. Точные диагностические характеристики. Частота нахождения сигнальных лимфатических узлов составила 98% в контрольной группе и 100% в основной группе. Частота ложноотрицательного ответа составила 3,5% (1 случай из 98) в контрольной группе и 9% (2 случая из 100) в основной группе, что соответствует международным статистическим данным $< 10\%$ [75].

2. Короткое время для поиска сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии. Благодаря тому, что исследование проводится интраоперационно, то вводить препарат индоцианин зеленый заранее не нужно, и среднее время на выполнение данной технологии составляет 15–20 минут максимум. Еще 15–20 минут уходит на срочное патоморфологическое исследование. В это время хирург выполняет этап по удалению опухоли, из этого следует, что поиск сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии никак не увеличивает время операции.

3. Следующим важным моментом в использовании флуоресцентной лимфографии является сам краситель индоцианин зеленый, который широко используется в клинической медицине. Его главное свойство – флуоресценция под действием ИК-излучения, которая помогает беспрепятственно находить

сигнальные лимфатические узлы.

В течение всей научно-исследовательской работы не было случаев аллергических реакций на препарат, а также его применение у беременных дает преимущество перед радиоизотопным методом.

Для создания ИК-излучения был задействован прибор SPY3000, который зарегистрирован в Российской Федерации (РФ). Устройство относится к классу А. Система SPY2000 не оказывает никакого теплового воздействия и не вызывает повреждения тканей.

Прибор отвечает всем требованиям медицинских стандартов IEC60601-1, UL2601-1, IEC60601-2, US 21 CFR 1040, ANSIZ136.3, ANSIZ136.1, тем самым доказана безопасность его использования. Однако стоимость данного устройства высока. На сегодняшний день существует огромное количество приборов для флуоресцентной лимфографии с меньшими ценовыми категориями, которые проходят апробацию и в скором времени будут зарегистрированы в РФ.

4. Следует отметить преимущество флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым перед стандартным методом – это отсутствие всякого радиоактивного излучения на пациента и медицинский персонал. Инфракрасное излучение, испускаемое прибором, абсолютно безопасно для человека.

5. Простота выполнения флуоресцентной лимфографии: внутрикожное и подкожное введение препарата, появление флуоресцентной «дорожки», поиск и удаление СЛУ, гистологическая оценка – все это без труда позволяет внедрить флуоресцентную лимфографию в повседневную практику хирургов-онкологов.

К недостаткам этого метода следует отнести высокую стоимость оборудования для проведения флуоресцентной лимфографии. Отсутствие количественной оценки накопления препарата в сигнальных лимфатических узлах.

3.4 Портативное устройство «Светлячок»

В ходе научной работы была разработана система флюороскопической визуализации («Светлячок»), которая предназначена для получения и просмотра флуоресцентных изображений с применением флуоресцентного красителя

индоцианина зеленого для поиска сигнальных лимфоузлов, визуальной оценки кровотока.

Изделие могут использовать хирурги-онкологи, пластические хирурги, микрохирурги, хирурги-трансплантологи.

Показания к применению

Система флюороскопической визуализации («Светлячок») применяется для визуальной оценки кровотока в качестве дополнительного метода оценки перфузии при трансплантации в тканях и свободных лоскутах. Изделие также применяется в пластической, микрореконструктивной хирургии и в операциях по трансплантации органов.

Возможными применениями являются:

- оценка лимфедемы,
- перфузия сегмента печени,
- диагностика ожогов и оценка перфузии ран,
- пластическая, реконструктивная и полостная хирургия.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к индоцианину зеленому (ICG) или к натрию иодиду;
- повышенная чувствительность к иоду;

Система флюороскопической визуализации («Светлячок») позволяет получить изображение распределения и интенсивности флуоресцентного красителя (индоцианина зеленого), вводимого в ткани человека.

Ключевым компонентом системы является инфракрасная камера для получения и просмотра изображений с применением флуоресцентного красителя (индоцианина зеленого) в теле пациента. В состав камеры входит источник света (возбуждающий свет) и камера для получения и просмотра картины флуоресценции индоцианина зеленого. Устройство было запатентовано. На рисунке 3.12 представлена его конструкция.

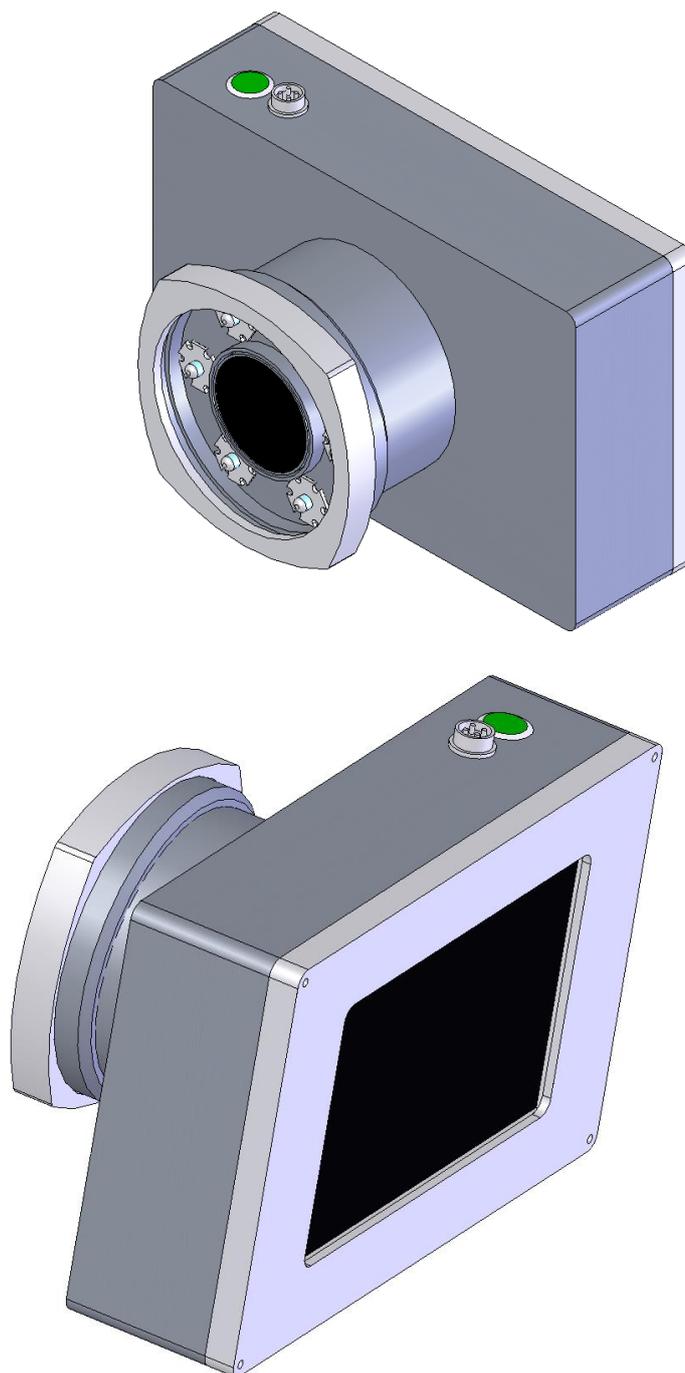


Рисунок 3.12 – Изображение прибора «Светлячок»

Устройство работает следующим образом. Прибор может регистрировать флуоресценцию флуорофоров, в частности индоцианина зеленого, способного при внутривенном вливании быть маркером адекватного кровоснабжения тканей, а при внутритканевом введении маркировать лимфатические пути и узлы.

Во время оперативного вмешательства или другой лечебной либо диагностической процедуры пациенту вводят флуоресцентный краситель. После

определенного времени врач включает устройство, направляя объектив видеокамеры на диагностируемую область тела. Эта область освещается ИК-светодиодами. На экране 5 структуры, не окрашенные флуорофором, визуализируются темным цветом, а окрашенные – ярко светящимся.

Таким образом, благодаря новой портативной конструкции устройства, в котором все функциональные узлы размещены в одном корпусе, хирург получает возможность наблюдать и рану, и ее изображение в инфракрасном спектре в одном поле зрения, что значительно облегчает проведение исследований и повышает достоверность проводимых исследований.

Модель «Светлячок», отличающаяся простотой и компактностью конструкции, в отличие от стационарных устройств, позволяет наблюдать интенсивность кровоснабжения, функциональность и пути лимфооттока в одном поле зрения, что очень важно при проведении онкологических операций и диагностических исследований. Регистрационный номер патента: 187564. Срок действия исключительного права до 29 мая 2028 г.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Основными целями поиска сигнальных лимфатических узлов является стадирование и улучшение качества жизни больных РМЖ после хирургического лечения. Постмастэктомический синдром, главным проявлением которого является отек верхней конечности, представляет большую проблему для пациенток из-за снижения качества и нарушения привычного их образа жизни.

Поиск сигнальных лимфатических узлов, в отличие от аксиллярной лимфодиссекции I-II уровня, существенно минимизирует все риски постмастэктомического синдрома, в частности, нарушение лимфооттока в виде лимфатического отека верхней конечности, нарушение венозного оттока в виде стенозов или окклюзий подмышечной и/или подключичной вен, грубые рубцы, ограничивающие функцию конечности в плечевом суставе, и брахиоплексит.

Минимизировать указанные проявления позволяет поиск сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым. После проведенной научно-исследовательской работы не возникает сомнений в простоте выполнения метода, отсутствии побочных эффектов, а главное, в успешном результате поиска СЛУ с индоцианином зеленым.

Стандартным методом исследования сигнальных лимфатических узлов с 1992 года и до настоящего времени является радиоизотопный метод или в сочетании с красителем. К наиболее известным препаратам этого метода относят препараты на основе радионуклидного коллоида ^{99m}Tc . Средний размер частиц радиофармпрепарата может колебаться от 3 до 400 нм, однако использование частиц размером менее 100 нм позволяет более успешно находить СЛУ.

Все существующие методы поиска сигнальных лимфатических узлов, согласно концепции «о сигнальном лимфатическом узле», по сути, выполняют одну единственную функцию – показывают приоритетный путь лимфооттока от опухолевого узла в регионарные лимфатические узлы. Это могут быть не только подмышечные, но и над- и подключичные и даже стернальные лимфатические узлы, поэтому метод флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым является также универсальным методом поиска сигнальных лимфатических

узлов, оценивающим все пути лимфооттока. Мировая статистика нахождения сигнальных лимфатических узлов с помощью радиоизотопного метода приводится в Таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Частота ложноотрицательных результатов после оценки СЛУ с радиоактивными трейсерами [83]

Источник	N в группах с лимфаденоэктомией	Лимфотропный препарат	Частота нахождения СЛУ, в %	Частота ложноотрицательных результатов, в %
Canavese G., et al. [84]	115	^{99m}Tc + blue dye	99,1	22,9 (8/35)
Veronesi U., et al. [85]	257	^{99m}Tc	98,8	8,8 (8/91)
Zavagno G., et al. [86]	323	^{99m}Tc	94,9	16,7 (18/108)
Krag D.N., et al. [60]	2807	^{99m}Tc + Isosulfan blue	97,3	9,8 (75/766)
В объединенной группе 1-4.	3502	^{99m}Tc + \-	94,9- 99,1	10,9 (109/1000)

^{99m}Tc – изомер изотопа технеций-99.

В таблице приводятся сведения о частоте ложноотрицательных ответов после нахождения и патоморфологического исследования СЛУ. Частота этого показателя при сложении во всех группах составила 10,9%. По нашим данным, частота ложноотрицательного ответа после поиска сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии составляет до 9%, а частота нахождения равна 100%.

Индоцианин – син-амфифильная молекула быстро связывается с плазменным альбумином и функционирует как флуоресцентный индикатор на системах визуализации инфракрасного спектра. Это единственный флуорофор, который одобрен для клинического использования в Японии, Европе, США и России. В таблице 4.2 описаны сведения о частоте нахождения и частоте

ложноотрицательных ответов после поиска сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии.

Представлены результаты диагностических характеристик у больных раком молочной железы после поиска сигнальных лимфоузлов двумя разными методами: радиоизотопным и флуоресцентной лимфографией. Не было обнаружено статистической значимой разницы между исследуемыми группами.

Наглядно перечислены различные приборы для выполнения флуоресцентной лимфографии. Из данных таблицы очевидно, что названные устройства обладают высокой частотой нахождения сигнальных лимфатических узлов.

Применение синего красителя и радиотрейсера в настоящее время является стандартом картирования СЛУ. Индоцианин зеленый используется в клинической практике в качестве нового метода в инфракрасной флуоресцентной визуализации.

Ahmed [95] проанализировал обзор литературы, в которой приводятся сведения о том, что метод поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью флуоресцентной лимфографии с ICG значительно лучше, чем радиоизотопный метод для обнаружения лимфатических узлов (OR 18,7, 95% CI 8,63–39,10). Однако статистически значимой разницы между флуоресценцией ICG и RI не получено. Несмотря на неоднородность результатов, метод флуоресцентной лимфографии сопоставим с радиоизотопным методом.

Определение пораженных лимфатических узлов является критически важным в правильном стадировании и дальнейшем планировании лечения больного. В одном исследовании Rubio сообщалось, что частота нахождения СЛУ с ICG составила 92,4%, а при RT 76,9 % у 13 больных с выполненной лимфаденэктомией [96].

Таблица 4.2 – Частота нахождения сигнальных лимфатических узлов разными методами и приборам

Авторы	Исследование	Н в группах с лимфаденэктомией	Лимфотропный препарат	Устройство	Н СЛУ	Частота нахождения СЛУ в %	Частота нахождения СЛУ в % ICG/RI	Частота ложно-отрицательных результатов в %
Murawa et al.[33]	Когортное	20 (2 группы)	ICG + RI	IC-view	1.73 (ICG) 1.35 (RI)	100% (ICG) 85% (RI)	92.4% (ICG) 76.9% (RI)	7.6% (ICG) 23% (RI)
Hojo et al.[32]	Когортное	29 (2 группы)	ICG + RI	PDE	3 (ICG) 2 (RI)	93.1% (ICG) 100% (RI)	Нет различий	Нет различий
Wishart et al.[75]	Когортное	100 (104)	ICG + RI + BD	PDE	1.93 (ICG) 1.5 (RI) 1.84 (BD)	100% (ICG) 91.3% (RI) 99% (BD)	100% (ICG) 100% (RI)	Нет различий
Авторы	Исследование	Н в группах с лимфаденэктомией	Лимфотропный препарат	Устройство	Н СЛУ	Частота нахождения СЛУ в %	Частота нахождения СЛУ в % ICG/RI	Частота ложно-отрицательных результатов в %
Polom et al.[87]	Когортное (ретроспективное)	28	ICG + RI	PDE	2 (ICG) 2 (RI)	96.4% (ICG) 100% (RI)	Нет различий	Нет различий
Van der Vorst et al.[88]	РКИ	24	ICG + RI vs. ICG + RI + BD	Mini-FLARE	1.6 (ICG + RI) 1.5 (ICG + RI + BD)	95.8% (ICG) 95.8% (RI)	Нет различий	Нет различий

Продолжение таблицы 4.2

Авторы	Исследование	Н в группах с лимфаденэктомией	Лимфотропный препарат	Устройство	Н СЛУ	Частота нахождения СЛУ в %	Частота нахождения СЛУ в % ICG/RI	Частота ложно-отрицательных результатов в %
Schaafsma et al.[89]	Когортное	32	ICG-RI (hybrid) + BD	Mini-FLARE	1.5 (ICG)	100% (ICG) 100% (RI) 88% (BD)	Нет различий	1.5% (ICG + RI)
Ballardini et al.[31]	Когортное	134	ICG + RI	PDE	Неприемлемо	100% (ICG) 99.3% (RI)	Нет различий	Нет различий
Авторы	Исследование	Н в группах с лимфаденэктомией	Лимфотропный препарат	Устройство	Н СЛУ	Частота нахождения СЛУ в %	Частота нахождения СЛУ в % ICG/RI	Частота ложно-отрицательных результатов в %
Samorani et al.[90]	Когортное	301	ICG + RI	PDE	2.0 (ICG) 2.0 (RI)	98.7% (ICG) 95.3% (RI)	100% (ICG) 87.0% (RI)	Нет различий
Verbeek et al.[91]	Когортное	95	ICG + RI	Mini-FLARE	1.9 (ICG or RI)	98.9% (ICG) 97.9% (RI)	100% (ICG) 93.8% (RI)	Нет различий

Окончание таблицы 4.2

Авторы	Исследование	N в группах с лимфаденэктомией	Лимфотропный препарат	Устройство	N СЛУ	Частота нахождения СЛУ в %	Частота нахождения СЛУ в % ICG/RI	Частота ложно-отрицательных результатов в %
Jung et al.[92]	РКИ	43	ICG + RI + BD vs. RI	ICG-F	3.4 (ICG + RI + BD) 2.3 (RI)	100% (ICG) 100% (RI) 90,7% (BD)	100% (ICG) 100% (RI)	Нет различий
Grischke et al.[93]	Когортное	105	ICG + RI	PDE	Неприемлемо	88,6% (ICG) 98,1% (RI)	92,6% (ICG) 100% (RI)	Нет различий
Авторы	Исследование	N в группах с лимфаденэктомией	Лимфотропный препарат	Устройство	N СЛУ	Частота нахождения СЛУ в %	Частота нахождения СЛУ в % ICG/RI	Частота ложно-отрицательных результатов в %
Sugie et al.[94]	Когортное	821	ICG + RI	PDE	2.3 (ICG) 1.7 (RI)	97,2% (ICG) 97,0% (RI)	93,3% (ICG) 90% (RI)	Нет различий

РКИ – ретроспективное когортное исследование

BD – Blue dye – синий краситель

ICG – Indocyanine green – индоцианин зеленый

ICG-F – Indocyanine green flow – прибор для флуоресцентной лимфографии

IC-view – Indocyanine green view – прибор для флуоресцентной лимфографии

Mini-FLARE – портативный прибор для флуоресцентной лимфографии

RI – radioisotope – радиоизотоп

PDE – photo dynamic eye, прибор для флуоресцентной лимфографии

Одно из последних больших исследований [94] продемонстрировало 100% частоту обнаружения положительных сигнальных лимфатических узлов с использованием флуоресцентной лимфографии, а при использовании с RI – лишь 90% у 180 пациентов. К сожалению, не было долгосрочных наблюдений, отслеживающих частоту регионарного рецидива новым методом ICG в опубликованных сведениях.

Дальнейшие наблюдения должны показать истинные значения рецидивов после оценки СЛУ методом флуоресцентной лимфографии, а также выживаемость больных РМЖ после проведенного хирургического стадирования.

В нашем исследовании, несмотря на технические неудачи, связанные с освоением метода (в 2 случаях из 100 в контрольной группе СЛУ не были найдены из-за пересечения лимфатического протока и выхода индоцианина в ткани), частота нахождения СЛУ у больных с cN0 и частота ложноотрицательных ответов оказались на высоком уровне – 98% и 3,5% соответственно. В основной группе частота нахождения СЛУ у больных с cN0 и ложноотрицательный ответ составили соответственно 100% и 9%.

Большинство методических вопросов отработано на радионуклидной технологии. Показано, что место введения лимфотропного препарата – перитуморально, подкожно над опухолью, периареолярно, внутрикожно в ареолу, субареолярно – не имеет значения, любой из них позволяет осуществить успешный поиск СЛУ.

Мультицентричность опухоли, предшествующая эксцизионная биопсия опухоли не мешают выполнению поиска СЛУ. При планировании необходимо иметь представление о распространенности опухолевого процесса, клинической достоверности cN0. Предшествующая системная гормоно- или химиотерапия не играет существенной роли на поиск и патоморфологическую оценку СЛУ.

Пациентка должна быть подробно осведомлена о преимуществах и недостатках метода флуоресцентной лимфографии с использованием индоцианина зеленого, возможных побочных реакциях. Окончательное решение о

варианте исследования аксиллярной области должно формироваться совместно хирургом и пациентом.

Таким образом, поиск сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы является эффективным для стадирования заболевания, а также минимально травмирующим фактором хирургического лечения РМЖ. Одновременно он и фактор прогноза, и ориентир для дальнейшего лечения больных раком молочной железы I-II (A-B) стадий и может быть рекомендован больным, которым показано радикальное хирургическое лечение при отсутствии абсолютных противопоказаний к флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости женщин социально-активного и трудоспособного возраста.

Первично-операбельный РМЖ представляет собой гетерогенную группу и отличается локальным опухолевым процессом при отсутствии отдаленных метастазов, к нему относится I-II A-B стадия заболевания.

Рост заболеваемости РМЖ повышается на 2% ежегодно, однако смертность от рака молочной железы снижается на 2% каждый год.

Несмотря на все большее внедрение скрининговых программ РМЖ и выявление его ранних форм, лечение РМЖ по-прежнему сопряжено с обязательным радикальным хирургическим этапом. Комбинированные и комплексные подходы системной терапии способствуют снижению модифицированных радикальных операций в виде мастэктомий и увеличению количества органосберегающих операций. Однако результатом такого лечения является недостаточное качество жизни, нередко приводящее к психосоциальным изменениям в жизни пациентки, но и, конечно, к нарушениям физиологии и двигательным функциям верхней конечности после аксиллярной лимфодиссекции.

Доказанное увеличение общей и безрецидивной выживаемости у больных РМЖ I-II стадий с применением новых подходов в комбинированном и комплексном лечении заставило хирургов иначе рассмотреть требования к радикализму РМЖ. Безусловно, с появлением методов поиска сигнальных лимфатических узлов достоверно улучшилось и качество жизни больных с полным соблюдением хирургического радикализма.

Стандартом исследования для поиска СЛУ у больных РМЖ ранних стадий I-II A-B является радиоизотопный метод с использованием меченного технеция. Следует отметить, что существует более пяти методов поиска сигнальных лимфатических узлов, которые оценивают главный путь лимфооттока. Одним из новых методов является флуоресцентная лимфография с индоцианином зеленым.

В этой работе оценены диагностические показатели новой технологии, описано практическое применение для врачей хирургов-онкологов, разработан отечественный прибор для проведения флуоресцентной лимфографии. По данным мировой литературы технология флуоресцентной лимфографии не уступает радионуклидной или даже превосходит ее.

Одним из основных вопросов в научно-исследовательской работе было определение возможностей и недостатков данного метода, показаний к применению для обеспечения максимальной эффективности от хирургического лечения с онкологической точки зрения и получения наилучшего результата для больного. Метод флуоресцентной лимфографии заслуживает внимания и дальнейшего внедрения в практику хирурга-онколога.

К главным преимуществам метода флуоресцентной лимфографии следует отнести:

- безопасность технологии, так как нет лучевой нагрузки на медицинский персонал и больного;
- простота и скорость выполнения метода, нет необходимости заранее вводить препарат.

Недостатком метода флуоресцентной лимфографии является высокая стоимость прибора для проведения исследования. Однако нами разработан отечественный прибор для проведения флуоресцентной лимфографии, который, как нам кажется, сможет стать достойной альтернативой.

ВЫВОДЫ

1. Метод флуоресцентной лимфографии обладает высокой точностью – 99%, что позволяет рекомендовать его для внедрения в клиническую практику. Частота нахождения сигнальных лимфатических узлов в контрольной группе равна 98%, в основной группе – 100%. Чувствительность метода в основной группе равна 91,6 %, а в контрольной – 96.67%, специфичность в пределах 97,5% –100%, ложноотрицательный ответ был равен 3,5% в контрольной группе и 9% в основной группе, $p > 0,05$. Предсказательная ценность положительного результата в основной группе равна 91,6%, в контрольной группе – 100%. Предсказательная ценность отрицательного результата в основной группе равна 97,5%, в контрольной группе – 98,5%.

2. Преимущества метода флуоресцентной лимфографии: отсутствие лучевой нагрузки на больного и медицинский персонал, быстрый интраоперационный поиск. Недостатки метода: длительное окрашивание кожи молочной железы после органосберегающих операций, а также высокая стоимость прибора для выполнения этого метода.

3. Сигнальные лимфатические узлы были найдены во всех 100% случаях после предоперационного лечения. Статистическая разница между двумя группами не была выявлена, $p > 0,05$.

4. В период наблюдения от 24 до 36 месяцев случаев регионарного рецидива выявлено не было.

5. Разработаны практические рекомендации по выполнению флуоресцентной лимфографии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В 2005 году Американское общество клинической онкологии официально рекомендовало поиск сигнальных лимфатических узлов с помощью радионуклидного метода у больных раком молочной железы. В России эта технология была принята Минздравом РФ от 19 декабря 2015 года № 1382. Рекомендации по ее выполнению давно описаны.

Флуоресцентная лимфография с использованием индоцианина зеленого относится к новым современным методам поиска сигнальных лимфатических узлов. В основе ее лежит свойство индоцианина зеленого (ICG) – способность к флуоресценции под действием ИК-излучения.

Индоцианин зеленый представляет собой водорастворимый краситель, который после внутривенного или внутримышечного введения полностью связывается с белками плазмы крови (бета-липопротеинами) и не подвергается метаболизму. Препарат элиминируется в неизменном виде с желчью.

После инъекции в человеческий организм препарат под действием ИК-излучения начинает флуоресцировать ярко-белым светом.

Современные показания к поиску сигнальных лимфатических узлов (NCCN 03.2018): рак молочной железы 0-I-II-III стадий, включая мультицентричные или мультифокальные опухоли, а также предшествующее неоадьювантное лечение (химио- или гормонотерапия), хирургическое органосохраняющее лечение [78].

Абсолютными противопоказаниями являются:

1. Серьезные сопутствующие заболевания (выраженная патология сердечно-сосудистой, дыхательной системы, различные виды ангиопатий).
2. Непереносимость индоцианина зеленого или иодида натрия.

Принципы поиска сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии

1. Отбор больного

У больного по данным клинического и инструментального осмотра (УЗИ молочных желез и регионарных зон, маммографии, при необходимости

цитологическое исследование) лимфатические узлы клинически непораженные – сN0.

2. Время экспозиции препарата

Начинать поиск сигнальных лимфатических узлов важно через 2–5 минут после интраоперационного введения препарата.

3. Гистологическая оценка

Для гистологического исследования сигнальных лимфатических узлов рекомендовано выполнить не менее 3 срезов каждого лимфатического узла.

Разведение препарата: 1 флакон или 25 мг сухого порошка индоцианина зеленого разводится с помощью воды для инъекций в объеме 5 мл. После разведения препарат годен для однократного применения.

Для выполнения поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью флуоресцентной лимфографии существует огромное количество приборов. Устройства могут быть стационарными и портативными (Рисунки 7.1–7.3) [97].

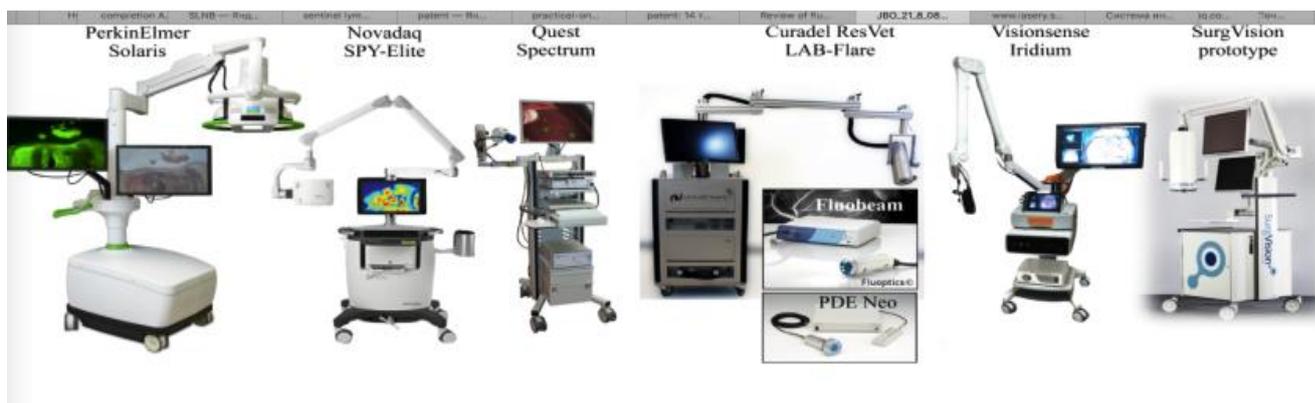


Рисунок 7.1– Виды стационарных устройств для исследования лимфооттока и кровотока



Рисунок 7.2 – Портативное устройство для исследования лимфооттока и кровотока IC-Flow



Рисунок 7.3 – Портативное устройство для исследования лимфооттока и кровотока PDI

Несмотря на большое количество созданных приборов для исследования

лимфооттока и кровотока, доступность их для многих медицинских клиник по-прежнему маловероятна из-за высокой ценовой категории. Возможно, в будущем устройство «Светлячок» станет достойной альтернативной для решения этой задачи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БСЛУ – биопсия сигнальных лимфатических узлов
- ИК-излучения – инфракрасное излучение
- ЛАД – лимфаденэктомия
- ЛУ – лимфатический узел
- КТ – компьютерная маммография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НАХТ – неoadъювантная химиотерапия
- РМЖ – рак молочной железы
- РФП – радиофармпрепарат
- РП – рецепторы прогестероновые
- РКИ – рандомизированное контрольное исследование
- РЭ – рецепторы эстрогеновые
- СЛУ – сигнальные лимфатические узлы
- ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
- УЗИ – ультразвуковая диагностика
- ФЛ – флуоресцентная лимфография
- ACOSOG – англ. American College of Surgeons Oncology Group – американская коллегия хирургов-онкологов
- AMAROS – англ. After Mapping the Axilla: Radiotherapy or Surgery – после картирования лимфатических узлов: радиотерапия или хирургия
- BD – англ. Blue dye – синий краситель
- FDA – англ. Food and Drug Administration – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
- Her2/neu – англ. Human epidermal growth factor receptor 2 – второй рецептор фактора роста эпидермиса
- ICG – англ. Indocyanine green – индоцианин зеленый
- cN0 – клинически непораженные лимфатические узлы
- pN1mic – микрометастазы (>0,1 мм, но <1,0 мм)
- NSABP-32 – англ. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project –

национальный хирургический адъювантный проект молочных желез и кишечника.

NCCN – англ. National Comprehensive Cancer Network – международные практические рекомендации

PDI – англ. Photo dynamic eye – ИК-устройство для исследования сигнальных лимфатических узлов

RT – англ. Radioisotope method – исследование сигнальных лимфатических узлов с помощью радиоизотопного метода

ROC-кривая – англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника – кривая ошибок

SLN – англ. Sentinel lymph node – сигнальный лимфатический узел

SentinelNeoAdjuvant – англ. sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy – исследование сигнального лимфатического узла после неoadъювантной химиотерапии

SPIO – англ. Superparamagnetic iron oxide – суперпарамагнитный оксид железа

UICC – англ. The Union for International Cancer Control – международный противораковый союз

VEGF – англ. Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов

^{99m}Tc – изомер изотопа технеций-99

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Global Cancer Observatory [Electronic resource]: official web-site. – Mode of access: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 / под ред. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» 2019. – 236 с. – С. 18-31.
3. Patey, D.H. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed / D.H. Patey, W.H. Dyson // Br. J. Cancer. – 1948. – Vol. 2, № 1. – P. 7-13.
4. Баженова, А. П. Опыт применения операции Пейти-Дисона при раке молочной железы / А. П. Баженова, К. К. Мадич, Г. Н. Хаханашвили [и др.] // Хирургия. – 1987. – № 4. – С. 37-42.
5. Madden, J.L. Modified radical mastectomy / J.L. Madden, S. Kandalaft, R. Borque // Ann. Surg. – 1972. – Vol. 175, № 5. – P. 624-627.
6. Madden, J.L. Modified radical mastectomy / J.L. Madden // Surg. Gynecol. Obstet. – 1965. – Vol. 121, № 6. – P. 1221-1230.
7. Актуальные аспекты клинической маммологии: монография / Под ред. Е. Б. Камповой-Полевой, С. М. Портного. – М.: Авт. акад., 2014. – 511 с. – С. 81-94.
8. Fisher, B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer / B. Fisher // Cancer. – 1977. – Vol. 40, №S1. – P. 574-584.
9. Aerts, L. Sexual functioning in women after mastectomy versus breast conserving therapy for early-stage breast cancer: a prospective controlled study / L. Aerts, M.R. Christiaens, P. Enzlin [et al.] // Breast. – 2014. – Vol. 23, № 5. – P. 629-636.
10. Dunne, M. CE: Late and Long-Term Sequelae of Breast Cancer Treatment / M. Dunne, K. Keenan // Am J Nurs. – 2016. – Vol. 116, № 6. – P. 36-45.
11. Fu, M.R. Breast cancer-related lymphedema: Symptoms, diagnosis, risk reduction, and management / M.R. Fu // World J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P.

241-247.

12. Kilbreath, S.L. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer: A large prospective cohort / S.L. Kilbreath, K.M. Refshauge, J.M. Beith [et al.] // *Breast*. – 2016. – Vol. 28. – P. 29-36.

13. Ермощенко, М. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению постмастэктомиического синдрома / М. В. Ермощенко, А. Д. Зикиряходжаев, Е. В. Филоненко // *Вестник восстановительной медицины*. – 2014. – № 5. – С. 68-84.

14. Fisher, B. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer / B. Fisher, S. Anderson, J. Bryant [et al.] // *N Engl J Med*. – 2002. – Vol. 347, № 16. – P. 1233-1241.

15. Veronesi, U. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer / U. Veronesi // *N Engl J Med*. – 2002. – Vol. 347, № 16. – P. 1227-1232

16. Miller, C.L. Sentinel lymph node biopsy at the time of mastectomy does not increase the risk of lymphedema: Implications for prophylactic surgery / C.L. Miller, M.C. Specht, M.N. Skolny [et al.] // *Breast Cancer Res Treat*. – 2012. – Vol. 135, № 3. – P. 781-789.

17. Armer, J. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy / J. Armer, M.R. Fu, J.M. Wainstock [et al.] // *Lymphology*. – 2004. – Vol. 37, № 2. – P. 73-91.

18. Jakobsen, J.K. Sentinel node biopsy in uro-oncology: a history of the development of a promising concept / J. K. Jakobsen // *Urol. Oncol*. – 2015. – Vol. 33, № 11. – P. 486-493.

19. Захараш, М. П. Хирургия: учебное пособие / М. П. Захараш, Н. Д. Кучер, А. И. Пойда [и др.]; под ред. М. П. Захараша. – Винница: Нова книга, 2014. – 688 с. – С. 577-580.

20. Маслянкин, Д. Б. Видеоторакоскопическая парастернальная лимфодиссекция (ВТПЛ) в диагностике и лечении рака молочной железы

наружной локализации / Д. Б. Маслянкин, М. И. Нечушкин, В. Ю. Сельчук [и др.] // РМЖ. Приложение. Онкология. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 36-40.

21. Veronesi, U. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes / U. Veronesi, N. Cascinelli, M. Greco // *Annals of surgery*. – 1985. – Vol. 202, № 6. – P. 702-707.

22. Urban, J. A. Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph- node chain. A new procedure for primary operable cancer of the breast / J. A. Urban, H. W. Baker // *Cancer*. – 1952. – Vol. 5, № 5. – P. 992-1008.

23. Уйманов, В. А. Комбинированное и комплексное органосохраняющее лечение больных раком молочной железы: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.12 / Виктор Алексеевич Уйманов; [Место защиты: ГУ "Российский онкологический научный центр РАМН"]. – Москва, 2013. – 182 с.

24. Gould, E. A. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid / E. A. Gould, T. Winship, P. H. Philbin [et al.] // *Cancer*. – 1960. – Vol. 13, № 1. – P. 77-78.

25. Портной, С.М. Технология биопсии сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии. Предварительные результаты / С. М. Портной, А.В. Кузнецов, Н.М. Шакирова [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2016. – № 4 (спецвыпуск 1). – С.9-13.

26. Cabanas, R. An approach for the treatment of penile carcinoma / R. Cabanas // *Cancer*. – 1977. – Vol. 39. – P. 456-466.

27. Giuliano, A.E. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer / A.E. Giuliano, D.M Kirgan., J.M. Guenther [et al.] // *Ann. Surg.* – 1994. – Vol. 220, № 3. – P. 391-401.

28. Krag, D. N. Sentinel lymphnode resection compared with conventional axillary lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial / D. N. Krag, S. J. Anderson, T. B. Julian [et al.] // *The lancet oncology*. – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 927-933.

29. Wang, Z. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis / Z. Wang, L.C. Wu, J.Q. Chen // *Breast Cancer Res Treat.* – 2011. – Vol. 129. – P. 675-689.
30. Xiong, L. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance / L. Xiong, E. Gazyakan, W. Yang [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 40, № 7. – P. 843-849.
31. Ballardini, B. The indocyanine green method is equivalent to the 99mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study / B. Ballardini, L. Santoro, C. Sangalli [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1332-1336.
32. Hojo, T. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer / T. Hojo, T. Nagao, M. Kikuyama [et al.] // *Breast.* – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 210-213.
33. Murawa, D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence / D. Murawa, C. Hirche, S. Dresel [et al.] // *Br J Surg.* – 2009. – Vol. 96, № 11. – P. 1289-1294.
34. Петровский, А. В. Использование различных радиофармпрепаратов при биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы / А. В. Петровский, К. В. Афанасьева, М. О. Гончаров [и др.] // *Радиационная онкология и ядерная медицина.* – 2013. – № 1. – С. 85-89.
35. Giuliano, A.E. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial / A.E. Giuliano, K.K. Hunt, K.V. Ballman [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 569-575.
36. Purushotham, A.D. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial / A.D. Purushotham, S. Upponi, M.B. Klevesath [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4312-4321.
37. Fleissig, A. Postoperative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer / A. Fleissig, L.J. Fallowfield, C.I. Langridge // *Breast Cancer Res Treat.* – 2006. – Vol. 95. – P. 279-293.

38. Giuliano, AE. Effect of Axillary Dissection vs. No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial / AE. Giuliano, K.V. Ballman, L. McCall [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 318. – P. 918-926.

39. Giuliano, A.E. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial / A.E. Giuliano, K. Ballman, L. McCall [et al.] // Ann Surg. – 2016. – Vol. 263, № 3. – P. 413-420.

40. Galimberti, V. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial / V. Galimberti, B. F. Cole, S. Zurriga [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 297-305.

41. Donker, M. Axillary lymph node dissection versus axillary radiotherapy in patients with a positive sentinel node: the AMAROS trial / M. Donker, L. Slaets, G. van Tienhoven [et al.] // Ned Tijdschr Geneesk. – 2015. – Vol. 159 – P. A9302.

42. Rudenstam, C.M. International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93 / C.M. Rudenstam, D. Zahrieh, J.F. Forbes [et al.] // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 337-344.

43. Martelli, G. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up / G. Martelli, P. Boracchi, M. De Palo [et al.] // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 242, № 1. – P. 7-9.

44. Podgrabinska, S. Role of lymphatic vasculature in regional and distant metastases, Microvascular Research / S. Podgrabinska, M. Skobe // Microvascular Research. – 2014. – Vol. 95. – P. 46-52.

45. Mohammed, R. A. A. Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the predominant method of vascular invasion in breast

cancer and has important clinical consequences. / R. A. A. Mohammed, S. G. Martin, M. S. Gill [et al.] // *The American Journal of Surgical Pathology*. – 2007. – Vol. 31, № 12 – P. 1825-1833.

46. Morikawa, S. Abnormalities in pericytes on blood vessels and endothelial sprouts in tumors / S. Morikawa, P. Baluk, T. Kaidoh // *The American Journal of Pathology*. – 2002. – Vol. 160, № 3. – P. 985-1000.

47. Alitalo, K. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease / K. Alitalo, P. Carmeliet // *Cancer Cell*. – 2002. – Vol. 1, № 3. – P. 219-227.

48. Nathanson, S. Sentinel lymph node metastases in cancer: Causes, detection and their role in disease progression / S. Nathanson, R. Shah, K. Rosso // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. – 2015. – Vol. 38. – P. 106-116.

49. Chung, M. K. I. Lymphatic vessels and high endothelial venules are increased in the sentinel lymph nodes of patients with oral squamous cell carcinoma before the arrival of tumor cells / M. K. I. Chung, E. Do, Y. Jung [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 1595-1601.

50. Nathanson, S. Sentinel lymph node metastases in cancer: Causes, detection and their role in disease progression / S. Nathanson, R. Shah, K. Rosso // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. – 2015. – Vol. 38. – P. 106-116.

51. Van Hinsbergh, V.W. Pericellular proteases in angiogenesis and vasculogenesis / V.W. Van Hinsbergh, M.A. Engelse, P.H. Quax // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26, № 4, – P. 716-728.

52. Zlotnik, A. Involvement of chemokine receptors in organspecific metastasis / A. Zlotnik // *Contributions to Microbiology*. – 2006. – Vol. 13. – P. 191-199.

53. Boucher, Y. Microvascular pressure is the principal driving force for interstitial hypertension in solid tumors: implications for vascular collapse / Y. Boucher, R. K. Jain // *Cancer Research*. – 1992. – Vol. 52, № 18. – P. 5110-5114.

54. Ansari, B. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast / B. Ansari, S.A. Ogston, C.A. Purdie [et al.] // *Br J Surg*. – 2008. – Vol. 95, № 5. – P. 547-554.

55. Giammarile, F. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer / F. Giammarile, N. Alazraki, J.N. Aarsvold [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2013. – Vol. 40. – P. 1932-1947.
56. Morrow, M. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy: a new standard for patients with axillary metastases? / M. Morrow, C.T. Dang // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310. – P. 1449-1450.
57. Kuehn, T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study / T. Kuehn, I. Bauerfeind, T. Fehm [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2013. – Vol. 14. – P. 609-618.
58. Канаев, С.В. Возможность ОФЭКТ-КТ в диагностике опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов у больных раком молочной железы / С.В. Канаев, С. Н. Новиков, П. И. Крживицкий [и др.] // *Вопросы онкологии*. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 51-56.
59. Zhang, Y. Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for breast cancer / Y. Zhang, H. Ren // *J. Cancer Res. Ther*. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 862-868.
60. Krag, D. N. Sentinel lymph- node resection compared with conventional axillary lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial / D. N. Krag, S. J. Anderson, T. B. Julian [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 927-933.
61. Galimberti, V. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically nodenegative or node-positive disease before treatment / V. Galimberti, S. Ribeiro Fontana, P. Maisonneuve [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2016. – Vol. 42, № 3. – P. 361-368.
62. Rubio, I. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Work in progress / I. Rubio // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2016. – Vol. 42, № 3, – P. 326-332.

63. Lale, A. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in clinical early stage (cT1-2N0) breast cancer patients with 1-2 metastatic sentinel lymph nodes / A. Lale, M. Yur, H. Özgül [et al.] // *Asian Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 43, № 4. – P. 538-549.
64. Karakatsanis, A. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as the sole method for sentinel node biopsy detection in patients with breast cancer / A. Karakatsanis, K. Daskalakis, P. Stålberg [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 104, № 12. – P. 1675-1685.
65. Houpeau, J.L. Sentinel lymph node identification using superparamagnetic iron oxide particles versus radioisotope: the French Sentimag feasibility trial / J.L. Houpeau, M.P. Chauvet, F. Guillemin [et al.] // *J Surg Oncol*. – 2016. – Vol. 113. – P. 501--507.
66. Ghilli, M. The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment / M. Ghilli, E. Carretta, F. Di Filippo [et al.] // *Eur J Cancer Care (Engl)*. – 2017. – Vol. 26. – P. e12385.
67. Delalande, A. Cationic gas-filled microbubbles for ultrasound-based nucleic acids delivery / A. Delalande, C Bastié., L. Pigeon [et al.] // *Bioscience Reports*. – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. BSR20160619.
68. Gkegkes, I. D. Contrast Enhanced Ultrasound (CEU) Using Microbubbles for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: a Systematic Review / I. D. Gkegkes, C. Lavazzo // *Acta Chirurgica Belgica*. – 2015. – Vol. 115, № 3. – P. 212-218.
69. Xie, F. Intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a feasible approach for sentinel lymph node identification in early-stage breast cancer / F. Xie, D. Zhang, L. Cheng // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 1-8.
70. IC-GREEN-indocyanine green kit [Electronic resource] // *DailyMed*. – 2017. – Mode of access: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=15096>
71. Alander, J. T. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery / J. T. Alander, I. Kaartinen, A. Laakso // *International journal of biomedical imaging*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 940585.

72. Sippy, B.D. Indocyanine green effect on cultured human retinal pigment epithelial cells: implication for macular hole surgery / B.D. Sippy, N.E. Engelbrecht, G.B. Hubbard [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 132. – P. 433-435.

73. Motomura, K. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients / K. Motomura, H. Inaji, Y. Komoike [et al.] // *Jpn J Clin Oncol.* – 1999. – Vol. 29. – P. 604-607.

74. Kitai, T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer / T. Kitai, T. Inomoto, M. Miwa [et al.] // *Breast Cancer.* – 2005. – Vol. 12. – P. 211-215.

75. Wishart, G.C. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer / G.C. Wishart, S.W. Loh, L. Jones [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 38, № 8. – P. 651-656.

76. Стенина, М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы / М.Б. Стенина, Л.Г. Жукова, И.А. Королева [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2016. – № 4 (Спецвыпуск 2). – С. 97-122.

77. Стенина, М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы / М.Б. Стенина, Л.Г. Жукова, И.А. Королева [и др.] // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* – 2018. – Т. 8. – С. 113-144.

78. Breast Cancer. NCCN Guidelines Version 4.2020 [Electronic resource] // NCCN. – 21.06.2020. – Mode of access: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

79. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual / Eds. M.B. Amin, S.B. Edge, F.L. Greene [et al.]. – 8th edition. – 3rd printing. – Chicago: Springer, 2018. – 520 p.

80. WHO classification of tumours of the breast. IARC/World health organization classification of tumours / Eds. S.R. Lakhani, I.O. Ellis, S.J. Schnitt [et al.]. – Lyon, France: WHO Press, 2012.

81. Elston, C.W. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up / C.W. Elston, I.O. Ellis // *Histopathology*. – 1991. – Vol. 19, № 5. – P. 403-410.

82. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: В 2 т. / Под ред. Н. А. Краевского и др. – 4-е изд., доп. и перераб. – М.: Медицина, 1993. – Т. 1. – М.: Медицина, 1993. – 559 с. – С. 130-158.

83. Криворотько, П. В. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы / П. В. Криворотько, Г. А. Дашян, Р. М. Палтуев [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2016. – № 4 (спецвыпуск 1). – С. 4-8.

84. Canavese, G. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial / G. Canavese, P. Bruzzi, A. Catturich [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2016. – Vol. 23. – P. 2494-2500.

85. Veronesi, U. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten year results of a randomized controlled study / U. Veronesi, G. Viale, G. Paganelli [et al.] // *Ann Surg*. – 2010. – Vol. 251. – P. 595-600.

86. Zavagno, G. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: Results of the Sentinella/GIVOM trial / G. Zavagno, G.L. De Salvo, G. Scalco [et al.] // *Ann Surg*. – 2008. – Vol. 247. – P. 207-213.

87. Polom, K. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near infrared guided indocyanine green and indocyanine green-human serum albumin in comparison with gamma emitting radioactive colloid tracer / K. Polom, D. Murawa, P. Nowaczyk [et al.] // *Eur J Surg Oncol*. – 2012. – Vol. 38. – P. 137-142.

88. Van der Vorst, J.R. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and ^{99m}technetium with or without patent blue for the

sentinel lymph node procedure in breast cancer patients / J.R. Van der Vorst, B.E. Schaafsma, F.P. Verbeek [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 4104-4111.

89. Schaafsma, B.E. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer / B.E. Schaafsma, F.P. Verbeek, D.D. Riebergen [et al.] // *Br J Surg.* – 2013. – Vol. 100. – P. 1037-1044

90. Samorani, D. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study / D. Samorani, T. Fogacci, I. Panzini [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 41. – P. 64-70

91. Verbeek, F.P. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: a multicenter experience / F.P. Verbeek, S.L. Troyan, J.S. Mieog [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2014. – Vol. 143. – P. 333-342.

92. Jung, S.Y. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by the multimodal method of indocyanine green fluorescence, radioisotope, and blue dye versus the radioisotope method in breast cancer: a randomized controlled trial / S.Y. Jung, S.K. Kim, S.W. Kim [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 1254-1259.

93. Grischke, E.M. ICG fluorescence technique for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a prospective open-label clinical trial (in English) / E.M. Grischke, C. Röhm, M. Hahn [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2015. – Vol. 75. – P. 935-940.

94. Sugie, T. Evaluation of the clinical utility of the ICG fluorescence method compared with the radioisotope method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer / T. Sugie, T. Kinoshita, N. Masuda [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 44-50.

95. Ahmed, M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review / M. Ahmed, A.D. Purushotham, M. Douek // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. e351-e362.

96. Rubio, I. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Work in progress / I. Rubio // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* – 2016. – Vol. 42, № 3. – P. 326-332.

97. DSouza, A. V. Review of fluorescence guided surgery systems: identification of key performance capabilities beyond indocyanine green imaging / A. V. DSouza, H. Lin, E. R. Henderson [et al.] // Journal of biomedical optics. – 2016. – Vol. 21, № 8. – P. 080901.

98. Elston, C.W. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up / C.W/ Elston, I.O. Ellis // Histopathology . – 1991. – Vol. 19. – P. 403-410.