

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, доктор биологических наук Лукьянов Сергей Анатольевич).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Хайленко Виктор Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор

Соболевский Владимир Анатольевич

Официальные оппоненты:

Зикирходжаев Азизжон Дильшодович, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского института онкологии имени П. А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Поликарпова Светлана Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «5» ноября 2020 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 70000 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% (Каприн А. Д. и соавт., 2018).

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 АВ 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 cT1-3N0M0 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 практических рекомендаций по выполнению метода флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы cT1-3N0M0, I-II(AB) стадий.

Методы и методология 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 сT1-3N0M0 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.

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.

Личный вклад

Автор самостоятельно провел тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы по избранной научной теме, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Соискателем сформирована база данных, произведена обработка и статистический анализ проспективного клинического материала. Автор принимала участие в наборе больных в протокол исследования, выполнении биопсий методом флуоресцентной лимфографии. Автор обсуждала больных на онкологическом консилиуме, принимала участие в хирургическом лечении больных. Автором определена диагностическая значимость метода флуоресцентной лимфографии, сформулированы выводы, разработаны рекомендации и оформлена диссертационная работа.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») и области исследований п. 3 «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики».

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 cT1-3N0M0 стадий.
- 5) Успешность поиска сигнальных лимфатических узлов методом флуоресцентной лимфографии зависит от соблюдения практических рекомендаций.

Внедрение результатов исследования

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

Апробация работы

Диссертация обсуждена на расширенном заседании кафедры онкологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России состоявшейся 13 декабря 2019 года.

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.);

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научных статьи, из них 3 в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 98 источников (14 отечественных и 84 зарубежных). Материал диссертации иллюстрирован 45 рисунками и 34 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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. (Стенина М. Б. и соавт., 2018; NCCN Guidelines Version 4.2020), согласно которым у больных с тройным негативным или her2/neu-позитивным фенотипом рака молочной железы назначалось предоперационное лечение в виде химиотерапии, а больным люминальным «В» 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 гормонотерапии 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 cN+ после обследования;

в) больные после пройденного лучевого лечения

Характеристика групп больных представлена в таблицах 1-2.

Таблица 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.

Таблица 2 – Распределение больных по предоперационному лечению

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

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

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:

После интубации пациента и ограничения 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 1).



Рисунок 1 – 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.

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

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 (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Флуоресцентное изображение лимфатического пути

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 3).



Рисунок 3 – Сигнальный лимфатический узел в ране

2. Поиск сигнальных лимфатических узлов в ране.

После удаления СЛУ контролировалась его флуоресценция, в ране контролировалось наличие или отсутствие дополнительных лимфатических узлов, как с помощью поиска флуоресценции, так и пальпаторно (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Флуоресцирующий сигнальный лимфатический узел в ране, отображаемый на экране прибора

И флуоресцирующие и пальпируемые лимфатические узлы расценивались как сигнальные и отправлялись на срочное гистологическое исследование по замороженным срезам с окраской гематоксилином и эозином (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Макропрепарат сигнальных лимфатических узлов

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 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблицах 3-4 показано распределение больных по статусу лимфоузлов в группах.

Таблица 3 – 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%)

Таблица 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 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.

Таблица 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 5 видно, что в обеих группах не было метастазов в сигнальных лимфатических узлах при pT3.

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.

Соотношение между статусом СЛУ и остальных подмышечных лимфоузлов в обеих группах представлено в таблицах 6–7.

Таблица 6 – 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 7 – 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.

В таблице 8 представлены результаты по основным диагностическим характеристикам обеих групп.

Таблица 8 – 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%

Предсказательная ценность флуоресцентной лимфографии представлена на рисунке 6.



Рисунок 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.

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

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%).

В период наблюдения от 24 до 36 месяцев случаев местного рецидива как в подмышечной области, так и в оставшейся части молочной железы обнаружено не было.

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.

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%.

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.

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.

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

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 (Рисунок 7).

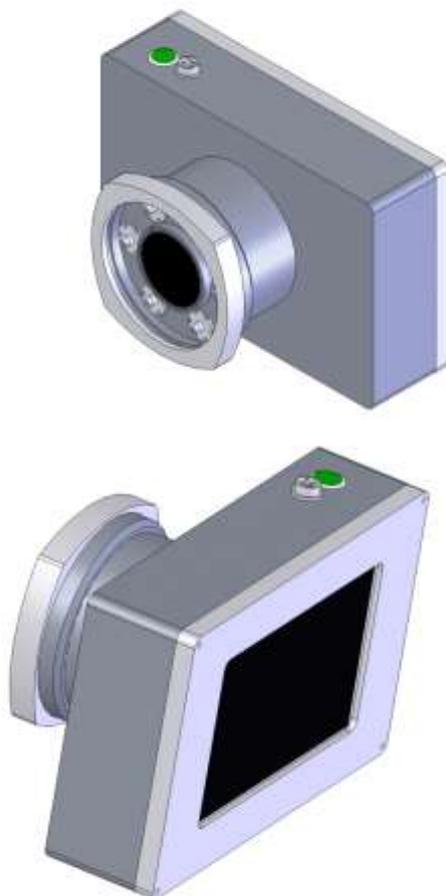


Рисунок 7 – Изображение прибора «Светлячок»

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

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 неoadьювантное лечение (химио- или гормонотерапия), хирургическое органосохраняющее лечение.

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.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соловьева А.С. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием метода флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы: методические особенности / А.С. Соловьева, С.М. Портной, А.В. Кузнецов и др. // Онкогинекология. – 2017. – № 1. – С. 11-18.
2. Соловьева А.С. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы cT1-4N0M0: высокие диагностические возможности / А.С. Соловьева, С.М. Портной, А.В. Кузнецов и др. // Вопросы онкологии. – 2019. – № 2. – С. 243-249.

3. Соловьева А.С. Применение флуоресцентной лимфографии для поиска сигнальных лимфатических узлов / А.С. Соловьева, В.А. Соколовский, В.А. Хайленко и др. // Саркомы мягких тканей. – 2019. – № 2. – С. 49-54.