

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н.Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**СНИТКИН ВЯЧЕСЛАВ МИХАЙЛОВИЧ**

**КОМПЛЕКСНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПАРАСТЕРНАЛЬНЫХ  
ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Шолохов Владимир Николаевич**

кандидат медицинских наук

**Валиев Рамиз Камраддинович**

**Москва – 2020 г.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Эпидемиология рака молочной железы .....	12
1.2 Пути регионарного лимфооттока от молочной железы .....	13
1.3 Частота поражения парастерального лимфатического коллектора у больных раком молочной железы .....	14
1.4 Нормальная анатомия парастерального лимфатического коллектора .....	16
1.5 Лучевые методы оценки парастеральных лимфатических узлов .....	16
1.5.1 Непрямая радиоизотопная лимфосцинтиграфия .....	16
1.5.2 Лимфоиммуносцинтиграфия .....	17
1.5.3 Чрезгрудинная флебография .....	18
1.5.4 Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) .....	18
1.5.5 Магнитно–резонансная томография (МРТ) .....	19
1.5.6 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) .....	21
1.6 Хирургические методы оценки состояния парастеральных лимфатических узлов .....	23
1.6.1 Биопсия парастеральных лимфатических узлов .....	23
1.6.2 Ретростерноскопия .....	25
1.7 Методики ультразвуковой оценки лимфатических узлов .....	25
1.7.1 В–режим отображения .....	25
1.7.2 Цветовое доплеровское кодирование .....	26
1.7.3 Эластография и эластометрия .....	27
1.7.4 Ультразвуковая диагностика с контрастным усилением .....	28
1.8 Методики лечебного воздействия на парастеральную зону .....	30
1.8.1 Оперативное лечение .....	30
1.8.2 Химиотерапия .....	31
1.8.3 Лучевая терапия .....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	36

2.1	Общая характеристика клинических наблюдений .....	36
2.2	Ультразвуковая анатомия парастеральной области .....	41
2.3	Технология ультразвукового сканирования парастеральной области .....	45
2.4	Методика тонкоигольной аспирационной биопсии парастеральных лимфатических узлов .....	46
2.5	Методика эластографии и эластометрии парастеральных лимфатических узлов .....	47
2.6	Методики выполнения дополнительных лучевых методов диагностики .....	49
2.6.1	Магнитно–резонансная томография .....	49
2.6.2	Рентгеновская компьютерная томография .....	50
2.6.3	Позитронно–эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией .....	50
2.7	Статистический анализ .....	51
<b>ГЛАВА 3. МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПАРАСТЕРНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ .....</b>		
		<b>52</b>
3.1	Характеристика собственных наблюдений .....	52
3.2	Эластография и эластометрия в комплексной ультразвуковой диагностике метастазов в парастеральных лимфатических узлах .....	60
<b>ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНОЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ, И РЕЗУЛЬТАТАМИ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ...</b>		
		<b>66</b>
4.1	Рентгеновская компьютерная томография в оценке состояния парастеральных лимфатических узлов .....	66
4.2	Магнитно–резонансная томография с контрастным усилением в оценке состояния парастеральных лимфатических узлов .....	68
4.3	Позитронно–эмиссионная компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой <sup>18</sup> F–ФДГ в комплексной оценке состояния парастеральных лимфатических узлов .....	70

4.4 Видеоторакоскопическая лимфодиссекция в комплексном лечении больных раком молочной железы .....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	75
ВЫВОДЫ .....	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	99

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Ежегодно, во всем мире отмечается тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями. В структуре смертности населения России в 2018 году злокачественные новообразования заняли второе место – 15,2%, после болезней системы кровообращения – 50,1%, опередив травмы и отравления – 7,9%. Удельный вес злокачественных новообразований в структуре смертности женского населения составил 14,7%.

Заболеваемость женского населения раком молочной железы в России по данным 2018 года, занимает лидирующую позицию (20,9%). Далее следуют заболевания кожи и тела матки. Также отмечается увеличение количества женщин с впервые установленным диагнозом рака молочной железы. В 2008 году их число было 52469, тогда как в 2018 г. уже 70682 больных. Средний возраст заболевших в 2018 году составил 61,5 год. В период с 2008 по 2018 год, среднегодовой темп прироста заболеваемости раком молочной железы составил 1,97%, тогда как общий прирост заболевших женщин за 10 лет составил 22,15%. В структуре смертности женщин, наибольший удельный вес занимают злокачественные новообразования молочной железы - 16,2%. Абсолютное число умерших от рака молочной железы в России в 2018 году составило 22295 человек [1].

В оценке распространённости рака молочной железы, в том числе парастеральной области применяется ряд лучевых методов диагностики, такие как, радиоиммуносцинтиграфия, непрямая радиоизотопная лимфосцинтиграфия, лимфоиммуносцинтиграфия, компьютерная томография (КТ), магнитно–резонансная томография (МРТ), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Но большинство перечисленных методов имеют свои ограничения, противопоказания, инвазивны, требуют применения дополнительных контрастных препаратов и использование их в рутинной практике вне крупных исследовательских центров затруднено.

Оценка состояния зон регионарного лимфооттока, таких как подмышечная, под- и надключичная области при УЗИ является рутинным методом исследования в онкологической практике. В этих областях нет костных структур, лимфатические узлы расположены в толще мягких тканей и как правило их визуализация при определенных навыках и достаточном опыте не составляет трудностей. Отработаны и описаны методики тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов вышеуказанных локализаций, для получения морфологического материала с целью последующего цитологического анализа. Но при всех успехах УЗИ в диагностике вышеупомянутых зон метастазирования, из практики упущена возможность применения ультразвуковой диагностики в оценке состояния внутренних грудных (парастернальных) лимфатических узлов.

Оценкой парастернального коллектора с помощью ультразвукового исследования занимались и ранее, но количество исследований мало и все они датированы 90-ми годами прошлого века [2; 3]. Учитывая улучшение технологий визуализации и постобработки ультразвукового изображения, повышение качества ультразвуковых аппаратов, улучшение детализации изображения, появление новых УЗ-методов, таких как оценка степени жесткости (эластография, эластометрия), применение эхо-контрастных препаратов, необходимо проведение современных исследований возможности применения ультразвуковой диагностики в выявлении и оценке состояния парастернальных лимфатических узлов.

В отечественной литературе встречаются единичные работы о применении УЗИ для визуализации парастернальных лимфатических узлов. Масштабных исследований в России проведено не было.

Все вышеописанное обуславливает актуальность проведенного исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение диагностики метастатического поражения парастернальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы.

### **Задачи исследования**

1. Разработать методику ультразвуковой визуализации лимфатических узлов парастеральной области.
2. Определить возможности и значение эластометрии и эластографии в оценке состояния парастеральных лимфатических узлов.
3. С учетом анатомических особенностей, разработать методику тонкоигольной аспирационной биопсии парастеральных лимфатических узлов под контролем ультразвуковой визуализации.
4. Провести сравнительный анализ результатов УЗИ с данными РКТ, ПЭТ–КТ и МРТ.
5. Разработать методологический алгоритм визуализации и оценки парастерального лимфатического коллектора.

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной практике на большом клиническом материале изучена возможность применения ультразвуковой диагностики, в оценке парастерального лимфатического коллектора у больных раком молочной железы. Впервые проведен анализ данных эластометрии и эластографии парастеральных лимфатических узлов с оценкой характеристик жёсткости. Определено пороговое значение скорости сдвиговой волны для лимфатических узлов, с целью более точного определения характера поражения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Диагностический алгоритм, разработанный на основании результатов проведенного исследования, позволил повысить качество первичной и уточняющей диагностики метастатического поражения парастерального лимфатического коллектора. Разработана и описана методика тонкоигольной аспирационной биопсии парастеральных лимфатических узлов под УЗ–контролем.

## Методы и методология исследования

Исследование основано на проспективном анализе медицинских данных комплексного обследования 155 пациенток, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина с диагнозом рак молочной железы, в период с 2017 по 2019 г. В исследование включены пациентки до проведения лечения и пациентки, находящиеся на динамическом контроле после ранее проведенного лечения. У всех пациенток диагноз рак молочной железы верифицирован морфологически. Всем пациенткам, находящимся на обследовании до лечения, проведено ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных зон лимфатического оттока, включая парастернальный лимфатический коллектор. В группе пациенток, находящихся на динамическом контроле проведено ультразвуковое исследование области оперативного лечения, контралатеральной молочной железы, а также регионарных зон, включая парастернальную зону лимфатического оттока. Ультразвуковое исследование включало в себя В–режим сканирования, эластометрию и эластографию, цветное доплеровское кодирование. Части пациенток из обеих групп проведены дополнительные лучевые методы исследования, такие как магнитно–резонансная томография, рентгеновская компьютерная томография и позитронно–эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. В исследование включены пациентки с локализацией опухоли в центральных отделах или медиальных квадрантах молочной железы. По данным ультразвукового обследования пациенты были разделены на три группы. У первой группы пациентов, по данным ультразвукового исследования лимфатические узлы парастернальной области не визуализировались. Во второй группе лимфатические узлы визуализировались, но по данным ультразвукового исследования имели все признаки доброкачественного характера. В третью группу выделены пациенты, у которых по данным ультразвукового исследования был выявлен один или сочетание признаков специфического поражения, такие как округлая форма, неравномерно–утолщенный корковый слой, нарушение дифференцировки на анатомические структуры. Всем пациентам третьей группы проведена тонкоигольная

аспирационная биопсия подозрительных на специфическое поражение лимфатических узлов.

Анализ результатов исследования проводился в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 10. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, рассчитано среднее групповое значение, среднее квадратическое отклонение и стандартная ошибка среднего. Для показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, определены соответствующие частоты выявления разных градаций каждого показателя в процентах. Связи между показателями оценены по величине коэффициентов линейной корреляции. Статистическая достоверность различий между значениями количественных показателей в группе больных вычислена с помощью модифицированного t-критерия Стьюдента для независимых выборок, а ранговых показателей – по  $\chi^2$ -критерию Фишера. Программа MedCalc (USA, 8.0 версия) для оценки чувствительности, специфичности и точности, а также ROC-кривые.

### **Положения, выносимые на защиту**

Оценка состояния всех зон регионарного лимфатического оттока, у больных раком молочной железы, является важной составляющей для последующего выбора тактики лечения. Парастернальный лимфатический коллектор, наряду с другими зонами регионарного лимфооттока, играет важную роль в постановке правильной стадии заболевания, и при его изолированном метастатическом поражении, стадия заболевания определяется как IIIa, которая согласно рекомендациям, требует первым этапом проведения химиотерапевтического лечения.

Для лимфатических узлов с признаками реактивной гиперплазии средняя скорость распространения сдвиговой волны в л/узле составила  $2,14 \pm 0,77$  м/с, для лимфатических узлов с признаками специфического поражения средняя скорость распространения сдвиговой волны составила  $3,13 \pm 1,09$  м/с, для окружающих тканей средняя скорость распространения сдвиговой волны составила  $2,26 \pm 0,71$  м/с. Скорость распространения сдвиговой волны в лимфатических узлах с

метастатическим поражением, была достоверно выше ( $p < 0.0001$ ), чем в лимфатических узлах с реактивной гиперплазией и в окружающих тканях. А скорость распространения сдвиговой волны в окружающих тканях и в лимфатических узлах с реактивной гиперплазией, достоверно не отличалась, и полученные данные были практически сопоставимы ( $p < 0.0001$ ).

Вычислен индекс Юдена, показывающий вероятность принятия обоснованного решения, при котором пороговое значение СРСВ определено как 1,9 м/с, при этом чувствительность и специфичность методики составили 48,4% и 95,8% соответственно, прогностическая ценность положительного результата – 93,7%, прогностическая ценность отрицательного результата – 59,0%.

При сочетании доступных современных ультразвуковых технологий, применённых в данном исследовании, показатели информативности В-режима сканирования, эластометрии и эластографии имеют следующие показатели: чувствительность – 95,8%, специфичность – 92,6%, точность – 94,1%.

Учитывая анатомические особенности, подробно описана и отработана методика проведения тонкоигольной аспирационной биопсии парастеральных лимфатических узлов. На данную методику получен патент на изобретение № 2701352.

Проведен сравнительный анализ различных методов лучевой диагностики (МРТ, РКТ и ПЭТ-КТ), который не показал значимых преимуществ вышеперечисленных лучевых методик перед мультипараметрическим УЗИ.

Чувствительность МРТ – 100%, специфичность – 92,8%, точность – 95,4%.

Чувствительность РКТ – 80%, специфичность – 100%, точность – 91,7%.

Чувствительность ПЭТ-КТ – 100%, специфичность – 87,5%, точность – 93,3%.

В сравнении с данными других методов лучевой диагностики, ультразвуковая визуализация не уступает в показателях информативности, и по праву может использоваться наряду с такими методиками, как МРТ, РКТ и ПЭТ, или дополнять данные технологии.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертация выполнена на большом клиническом материале, включающем 155 пациенток. Объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Анализ результатов исследования проводился в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 10.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Результаты исследования были доложены на следующих научных конгрессах и конференциях:

1. VIII Съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (с международным участием), 2-5 октября 2019 года, г. Москва;
2. Конгресс общества рентгенологов и радиологов, 6-8 ноября 2019 года, г. Москва;
3. V научно-образовательная конференция «Медицинская визуализация в многопрофильном стационаре. Акцент на неинвазивные методы диагностики», 16 апреля 2020 г., Москва.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология рака молочной железы

Совершенствование методов и улучшение качества диагностики, активное внедрение скрининговых программ, повышение онкологической настороженности врачей общей практики и повышенный интерес к профилактике онкологических заболеваний среди населения, обуславливают тот факт, что на территории Российской Федерации в 2014 году большую часть больных раком молочной железы составили пациенты с I–II стадиями (63,6%), тогда как III–IV стадии были установлены в 25,8 % случаев, и у каждой десятой женщины (10,6%) стадия заболевания установлена не была [4].

Известно, что выбор тактики оперативного, химио– или лучевого лечения РМЖ в первую очередь определяется стадией заболевания. Для этого необходимо знать размеры первичной опухоли, а также состояние регионарных лимфатических узлов, в том числе состояние парастернового лимфатического коллектора.

Достоверная информация о наличии или отсутствии метастазов во внутренних грудных лимфатических узлах является значимой в определении прогноза, а также в выборе тактики лечения, что в будущем сказывается на показателях выживаемости, продолжительности и качестве жизни больных.

Согласно действующей восьмой классификации TNM [5] метастазы в парастерновых лимфатических узлах отнесены к уровню – N2b, то есть метастазы, определяемые по данным осмотра или при использовании УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ, во внутренних грудных (парастерновых) лимфатических узлах, при отсутствии клинически определяемых метастазов в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения. Соответственно при метастатическом поражении парастерновых лимфатических узлов клиническая стадия со II переходит в IIIA вне зависимости от размера опухоли (таблица 1). В свою очередь IIIA стадия (за исключением T3, N1, M0) является первично неоперабельной (Inoperable Locally Advanced Breast Cancer) и согласно рекомендациям NCCN от 2018 года, на первом этапе требует проведения химиотерапевтического лечения [6].

**Таблица 1 – Стадии рака молочной железы**

<b>Стадия 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Стадия IA</b>	<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Стадия IB</b>	<b>T0, T1</b>	<b>N1mi</b>	<b>M0</b>
<b>Стадия IIA</b>	<b>T0, T1</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Стадия IIB</b>	<b>T2</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Стадия IIIA</b>	<b>T0, T1, T2</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N1, N2</b>	<b>M0</b>
<b>Стадия IIIB</b>	<b>T4</b>	<b>N0, N1, N2</b>	<b>M0</b>
<b>Стадия IIIC</b>	<b>Any T</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
<b>Стадия IV</b>	<b>Any T</b>	<b>Any N</b>	<b>M1</b>

## **1.2 Пути регионарного лимфооттока от молочной железы**

Лимфатические, или лимфоидные узлы (*nodii lymphatici lymphoidei*) располагаются по ходу лимфатических сосудов и выполняют функции лимфопоэза, иммунной защиты, а также функцию биологического фильтра, участвуют в транспорте и депонировании лимфы. Количество их у взрослого человека колеблется от 400 до 1000. Располагаются они группами (от 3–х до нескольких десятков), размеры и форма их переменны [7].

В процессе изучения путей метастазирования [8; 9; 10] рака молочной железы, были выделены следующие группы регионарных лимфатических узлов:

1. *подмышечные* (передние, центральные, боковые),
2. *грудные, подлопаточные* (принимают лимфу от наружных квадрантов молочной железы и задней стенки грудной полости),
3. *подключичные* (принимают лимфу от верхних квадрантов молочной железы),

4. *парастернальные или внутренние грудные* (преимущественно принимают лимфу от центральной зоны и медиальных квадрантов молочной железы)

5. *межгрудные узлы.*

Частота лимфогенного метастазирования рака молочной железы [11];

- грудные, окологрудные, подмышечные 60 – 70 %;
- подключичные узлы 20 – 30 %;
- парастернальные узлы 10 – 25%;
- межгрудные и подмышечные узлы контрлатеральной стороны 5%;
- эпигастральные <1 %.

### **1.3 Частота поражения парастернального лимфатического коллектора у больных раком молочной железы**

По данным различных авторов, частота поражения парастернальных лимфатических узлов колеблется в пределах 10–60% при сочетанном поражении с аксиллярными лимфатическими узлами и в пределах 10–25% процентов при изолированном поражении внутренних грудных лимфатических узлов.

M.Margottini и соавт. (1962) сообщили о результатах оперативного лечения 924 больных, перенесших расширенную мастэктомию [12]. Метастазы в парастернальных лимфатических узлах были выявлены у 199 больных (21,5%). Наибольшее число метастазов в парастернальных лимфатических узлах отмечалось при медиальной локализации опухоли – 26,2%, при локализации опухоли в центральных отделах – 21,5%, а при локализации в наружных квадрантах до 18,3%. На частоту поражения внутренних грудных лимфатических узлов так же оказывал влияние размер первичной опухоли. Отмечено что при опухолях более 5 см (Т3) частота метастазов достигала 59%.

R.S. Handley и Traskay (1947), сообщили о поражении парастернальной группы лимфатических узлов при локализации опухоли в медиальных отделах примерно в 60% случаев, а у 20% при поражении наружных квадрантов [13].

Ф.В. Наркевич и соавт. (1970) [14] проанализировали истории болезней 161 больных, перенесших расширенную мастэктомию по Урбану–Холдину, метастазы в парастеральных лимфоузлах обнаружили у 61 больной – 37,9%.

В отечественной научной школе наибольшее число расширенных мастэктомий выполнили С.А. Холдин и Л.Ю. Дымарский (1975). Поражение парастеральных лимфатических узлов выявлено у 134 из 405 больных (33%). В 14,5% метастазы имели изолированный характер. При ограниченных, узловых формах рака с локализацией опухоли в центральных отделах и внутренних квадрантах молочной железы расширенная мастэктомия позволяет улучшить 5–летние результаты лечения на 10–12% [15].

С 1960 по 1981 в МНИОИ им. П.А. Герцена, профессор А.П. Баженова с соавт. выполнили 289 расширенных радикальных мастэктомий. Показаниями к операциям являлись ограниченная распространенность злокачественного процесса и локализации опухоли в медиальных и центральных отделах молочной железы. При гистологическом исследовании удаленного парастерального коллектора, метастазы были обнаружены у 52 больных (18%). У 21 больной (7,3%) наблюдалось изолированное поражение парастеральных лимфатических узлов [16; 17; 18; 19].

По данным А.В.Петровского (2003), при выполнении открытой биопсии парастеральных лимфатических узлов выявлено что из 313 пациенток, оперированных в объеме радикальной резекции или радикальной мастэктомии у 63 (20,1%) из них было выявлено поражение парастеральной группы лимфатических узлов [20].

В.Л.Коваленко и соавт. (2014) показали, что изолированное метастатическое поражение парастеральных лимфатических узлов имело место у 3(4,5%) из 75 пациенток, а в сочетании с поражением аксиллярных узлов – у 8(11,9%). Полученные данные изолированного и сочетанного метастазирования в парастеральный лимфоколлектор у 16,4 % больных раком молочной железы подтверждает данные литературы [21].

Уйманов В.А., Триголосов А.В. в своей работе за период с 1990 по 2005 гг. на большом клиническом материале, включающем 884 пациента показали, что частота метастазирования в парастернальные лимфатические узлы на стороне пораженной молочной железы составила: 1. при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах – 5,3%; 2. при поражении до 3 подмышечных лимфатических узлов — 15,9%; 3. при поражении 4 лимфатических узлов и более — 31,4%. При этом шансы метастазирования в парастернальный лимфоколлектор повышаются при метастатическом поражении аксиллярных лимфатических узлов от 1 до 3 в 3,3 раза, при метастазах в 4 лимфатических узлах и более — в 8,7 раза [22].

#### **1.4 Нормальная анатомия парастернального лимфатического коллектора**

Парастернальная область имеет прямоугольную форму, расположенную вдоль края грудины. Медиальная сторона обращена к краю грудины, а латеральная сторона к месту перехода хрящевой части ребер в костную. Спереди она ограничена реберными хрящами и межреберными мышцами, выстланными фасциальной пластиной, а сзади – внутренней грудной фасцией и париетальной плеврой. Содержимым парастернального пространства являются внутренняя грудная артерия, внутренняя грудная вена (одна или две), лимфатические узлы и сосуды, окруженные жировой тканью [23]. Парастернальные лимфатические узлы расположены в виде цепочки по краю грудины вдоль внутренних грудных артерий и вены от первого до пятого межреберья или реже в области хрящевой части ребер [24]. Количество лимфатических узлов в парастернальной зоне, обнаруженных в препаратах после расширенных мастэктомий на каждой стороне составило от 1 до 10 [25; 26; 27]. Размер парастернальных лимфатических узлов колеблется в пределах от 1 до 10 мм, но могут достигать и до 20 мм в диаметре.

#### **1.5 Лучевые методы оценки парастернальных лимфатических узлов**

##### **1.5.1 Непрямая радиоизотопная лимфосцинтиграфия**

Методика впервые предложена Rossi R. et al. в 1962 г. Суть данного метода заключается в введение коллоидного золота  $Au^{198}$  в клетчатку под мечевидный

отросток грудины. Оценка результатов происходит через 24 часа после инъекции препарата. При отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов происходит равномерное накопление препарата. Напротив, в случае наличия метастазов накопление фармакологического препарата не происходит [28]. Достоверность радиоизотопной лимфосцинтиграфии колеблется в широких пределах от 50 до 98% [29]. Разброс показателей обусловлен отсутствием четкой скинтиграфической семиотики патологически измененных лимфатических узлов, сходностью данных при реактивной гиперплазии, липоматозе, фиброзе лимфатического узла с его метастатическим поражением. Корсунский В.Н., и соавт. (1971,1982) на основе своих наблюдений пришли к выводу, что этот метод приемлем для практического использования и дает дополнительную информацию о состоянии парастернальных лимфатических узлов, хорошо переносится больными, какие-либо патологические реакции и осложнения отсутствуют [30]. Также отмечено, что  $Au^{198}$ , являясь полидисперсным по составу, может атипично распределяться в тканях или накапливаться в месте введения, что может неправильно отразиться на результатах исследования, и на окончательной интерпретации распространения опухолевого процесса. Перечисленные положения в значительной степени снижают диагностическую ценность метода непрямой радиоизотопной лимфосцинтиграфии.

### **1.5.2 Лимфоиммуносцинтиграфия**

Лимфосцинтиграфия с мечеными моноклональными антителами – МАВs. Эксперименты на животных подтвердили, что введение МАВs в лимфатические сосуды способно выявить наличие метастазов в лимфатических узлах. Несмотря на высокий уровень чувствительности (80–86%) и специфичности (88–92%), лимфоиммуносцинтиграфия не получила широкого распространения в клинической практике в связи с медленной кинетикой и биораспределением РФП [31, 32].

### **1.5.3 Чрезгрудинная флебография**

Данная методика была предложена в 1952 году Н.Fischgold, J.Ecoiffier, G.Ambrosi и F.Margiotta [33]. Основа метода является в ведении контрастного препарата в губчатое вещество грудины, далее вещество попадает через многочисленные v.v. sternalis во внутренние грудные вены правой и левой парастеральной областей. Учитывая, что внутренние грудные лимфатические узлы в первом и третьем межреберьях тесно прилежат к стенкам вен, увеличение их размеров при метастатическом поражении или при гиперплазии приводит к сдавливанию сосуда, соответственно к изменению конфигурации и уменьшению калибра вены, а иногда и к полному сдавлению сосуда. Частота выявленных изменений на флебограммах различна и колеблется от 20 до 55%, при этом число ошибочных заключений составляет до 8–10% [34; 35; 36; 37; 38].

К недостаткам методики относят невозможность проведения обследования у определенной категории больных из-за наличия противопоказаний, таких как острые и хронические заболевания почек, печени, с нарушением их функции, патология миокарда, высокая индивидуальная чувствительность к препаратам йода.

Сочетание непрямой радиоизотопной лимфографии и чрезгрудинной флебографии повышает эффективность этих двух методов исследования парастеральных узлов и позволяет правильно оценить их состояние в 82,3% наблюдений [39].

### **1.5.4 Рентгеновская компьютерная томография (РКТ)**

Применяется как для диагностики метастатического поражения лимфатических узлов парастеральной зоны, так и для более точного расчета дозы лучевой терапии во избежание лучевых повреждений органов средостения. КТ–признаки, характерные для метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы, разработаны Н.Ф. Шишмаревой (1997): увеличение размеров лимфатических узлов более 1,5 см, увеличение количества лимфатических узлов на стороне поражения, слияние лимфатических

узлов в конгломераты, нарушение четкости контуров лимфатических узлов или их конгломератов [40]. В дополнение к изображению парастернальных лимфатических узлов, компьютерная томография обеспечивает комплексное обследование, которое включает в себя аксиллярную область, средостение, паренхиму легких и плевру.

Однако КТ является относительно дорогостоящим методом, и сопряжена с лучевой нагрузкой. При наличии показаний для проведения компьютерной томографии с контрастным усилением, имеется ряд ограничений у пациентов с наличием в анамнезе аллергических реакций на йодсодержащие препараты и у пациентов с заболеваниями почек.

### **1.5.5 Магнитно–резонансная томография (МРТ)**

В последние годы стала одним из ведущих методов диагностики. К основным достоинствам МРТ относятся: трехмерный характер получаемых изображений, естественный контраст от движущейся крови, отсутствие артефактов от костных тканей, высокая степень дифференциации мягких тканей, неинвазивность, безвредность. МРТ молочных желез является высокоинформативным методом диагностики опухолей: чувствительность метода приближается к 95%, но специфичность остается низкой (67–80%) и зависит от состояния железистой ткани.

Kinoshita T. et al. (1999) в своей работе, парастернальные лимфатические узлы диаметром более 5 мм считал пораженными. При таком подходе, магнитно–резонансная томография внутренних грудных лимфатических узлов точна в 90,7% случаев, обладает чувствительностью – 93,3% и специфичностью – 89,3%. Все это позволяет считать МРТ полезной методикой для обнаружения метастазов в парастернальных лимфатических узлах [41]. Методики, основанные на определении размеров лимфатических узлов, не могут дать оценку морфологической картины поражения лимфатических узлов, и особенно важно наличие или отсутствие микрометастазов. Также представляется затруднительным получение информации о распространенности процесса в

лимфатических узлах и наличии раковых эмболов в лимфатических щелях и сосудах.

Lee HW с соавт. (2016) [42] в своем исследовании оценили способность МРТ дифференцировать злокачественные и доброкачественные изменения во внутренних грудных лимфатических узлах (IMLN) у больных раком молочной железы. В качестве дискриминантных переменных для дифференциальной диагностики метастазов в лимфатических узлах были выбраны: короткая длина оси – S, длинная длина оси – L, отношение S/L, отсутствие жирового центра и ограниченная диффузия. Среди вышеперечисленных параметров, длина короткой оси была наиболее значимой переменной. Оптимальный порог для прогнозирования метастазирования составлял 4 мм для длины короткой оси и 10 мм для длины длинной оси соответственно. Ким и соавт. (2014) сообщили об оптимальных пороговых значениях для коротких и длинных осей для подмышечных лимфатических узлов – 9,3 мм и 11,3 мм соответственно. Среднее отношение S/L было выше в злокачественных узлах ( $0,59 \pm 0,17$ ), чем в доброкачественных ( $0,45 \pm 0,10$ ), а оптимальный порог составил 0,5. Этот факт подтверждает, что доброкачественные узлы имеют тенденцию быть более вытянутыми по форме, а злокачественные узлы имеют тенденцию быть более круглыми. Жировой центр отсутствовал в большинстве злокачественных узлов (95,0%), в то время как все доброкачественные узлы (100,0%) сохранили жировой центр ( $p < 0,001$ ). Диффузное ограничение наблюдалось в большинстве злокачественных узлов (85,0%) и только в 15,8% доброкачественных узлов ( $p < 0,001$ ). Все эти результаты были аналогичны результатам предыдущих исследований [43; 44; 45].

К недостаткам МРТ относят: длительность исследования, что приводит к появлению артефактов от дыхательных движений, необходимость использования специальных катушек для исследования различных анатомических зон, невозможность обследования больных с клаустрофобией, у пациентов с искусственными водителями ритма. Высокая стоимость оборудования и его эксплуатации, специальные требования к помещениям, в которых находятся

приборы (экранирование от помех), ограничивают возможность широкого использования данного исследования.

### **1.5.6 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)**

Радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов человека. Метод основан на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитронов с электронами. В основе метода лежит возможность при помощи специального детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами. ПЭТ-сканирование с использованием фтордезоксиглюкозы ( $^{18}\text{F}$ ) широко используется в клинической онкологии.

Исследования показали, что ПЭТ / КТ превосходит традиционные методы диагностики для выявления метастазов во внутренних грудных(парастернальных) лимфатических узлах при раке молочной железы [46; 47; 48; 49]. По сообщениям ряда авторов, ПЭТ / КТ-положительные внутренние грудные лимфатические узлы, были определены как те, у которых поглощение  $^{18}\text{-фтордезоксиглюкозы}$  больше, чем фоновая активность прилегающей мышцы или межреберного пространства вдоль края грудины. В исследовании были обнаружены статистически значимые различия в максимальных стандартизированных значениях поглощения ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) по ПЭТ/КТ между метастатическими и доброкачественными группами внутренних грудных лимфатических узлов (IMLN) ( $p = 0,002$ ), среднее максимальное стандартизированное значение поглощения метастатических и доброкачественных IMLN составляло  $3,53 \pm 1,79$  и  $1,06 \pm 1,09$  соответственно. Seo и соавт. [50] сообщили, что большинство метастатических лимфатических узлов (83,0%) имеют более высокую интенсивностью поглощения FDG, чем медиастиальный пул крови, с максимальным стандартизированным поглощением  $3,5 \pm 4,3$ . В других исследованиях среднее максимальное стандартизированное значение поглощения ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) метастатических IMLN было  $4,78 \pm 3,32$ .

Carolyn L. с соавт. [51] на большом клиническом материале, включающем 1259 пациентов, установили, что частота поражения парастеральных лимфатических узлов у больных раком молочной железы составила - 9%, или 110 пациентов соответственно. Всем пациентам, включенным в исследовании было проведено ПЭТ/КТ всего тела с  $^{18}\text{F}$ —фтордезоксиглюкозой. Семь пациентов были исключены из исследования, потому что данные о первичном раке, включая рецепторный статус или гистологический тип, были неполными, а один пациент был исключен, потому что гистологическим диагнозом являлась ангиосаркома. Таким образом, было проанализировано 102 пациента: 72 проходили исследование как первичные пациенты и 30 – после ранее перенесенного лечения, находящиеся на динамическом наблюдении. Средний возраст составил  $52,6 \pm 11,2$  года. Средний размер выявленных лимфатических узлов составил 7,7 мм (SD, 6,8 мм; диапазон 1,4–61 мм), а средний SUVmax составлял 3,7 (SD, 3,4; диапазон 0,9–20,3). Средний SUVmax для опухоли молочной железы составил 11,0 (SD, 5,7; диапазон 3–26,2).

Из 102 пациентов, у которых имелись ПЭТ/КТ–положительные парастеральные лимфатические узлы, 25 пациентам (25%) была проведена тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗ–контролем. Эта подгруппа пациентов была выделена потому, что подтверждение специфического поражения парастеральных л/узлов являлось клинически значимым, и могло повлиять на стадию заболевания. Двадцать из 25 пациентов (80%) имели положительные цитопатологические данные, в пяти из 25 подозрительных л/узлов (20%) результат ТИАБ – был отрицательным. У двух из 16 пациентов (13%), из группы первичных пациентов, которые имели положительные парастеральные л/узлы по цитологии, парастеральный лимфатический узел был единственным проявлением метастазирования (биопсия подмышечного сторожевого лимфатического узла была отрицательной). Используя тест пропорций, сравнив процент тройных рецептор–негативных опухолей (32/102, 31%) с частотой встречаемости 13% для тройных рецептор–негативных опухолей в большой серии, состоящей из 61309 женщин больных раком молочной железы,

обнаружили, что это различие является высоко статистически значимым ( $p= 8,3e^{-8}$ ). Сравнив 69 пациентов (из группы 102 пациентов с положительными парастернальными л/узлами) с 86 пациентами сопоставимыми по возрасту и размеру опухоли, без положительных парастернальных л/узлов, было отмечено, что пациент с LVI (наличием лимфоваскулярной инвазии) почти в четыре раза чаще имеет положительный парастернальный л/узел на 18 F-FDG PET/CT, чем пациент без LVI при прочих равных условиях. Положительный статус рецепторов эстрогена (РЭ) является прогностически благоприятным, так как пациентки с отрицательным статусом РЭ в 2,8 раза чаще имели специфическое поражение парастернальных лимфатических узлов, чем пациенты с положительным статусом РЭ.

На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что высокая степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной инвазии (LVI) и тройной негативный статус являются важными факторами риска для специфического поражения парастернального лимфатического коллектора ( $p < 0,05$ ).

## **1.6 Хирургические методы оценки состояния парастернальных лимфатических узлов**

### **1.6.1 Биопсия парастернальных лимфатических узлов**

Первым о методике прижизненного морфологического исследования парастернальных лимфатических узлов сообщил W.S. Handley в 1922 году [52].

В 1953 году McDonald предложил выполнять биопсию внутренних грудных лимфатических узлов на этапе дооперационного обследования, и в случае их метастатического поражения предполагалось отказываться от проведения радикального лечения. Учитывая высокую травматичность биопсии, которая сопровождалась пересечением II–III реберных хрящей, использование этой методики в качестве предоперационной диагностической процедуры в течение долгого времени не имела успеха у хирургов [53]. Также предполагалось использовать срочное гистологическое исследование операционного материала

полученного из парастеральной зоны, но методика также не нашла широкого применения в связи с малым размером лимфатических узлов и сложностью срочной интерпретации морфологических данных, что приводило к высокому проценту неверных результатов [54].

Возрождению интереса к биопсии парастеральных лимфатических узлов придала лимфосцинтиграфия, методика обнаружения сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы. Сторожевой лимфатический узел в парастеральной области может быть идентифицирован после перитуморального введения радиоизотопа. Положительный сторожевой лимфатический узел будет являться показанием к проведению лучевой терапии на парастеральный лимфатический коллектор совместно с проведением системной химиотерапии. Основываясь на опыте лечения 1273 пациенток больных раком молочной железы Dupont E. и соавторы (2001) пришли к выводу о необходимости проведения лимфосцинтиграфии с целью оценки состояния сторожевого лимфатического узла парастеральной области. При идентификации сторожевого лимфатического узла, следующим этапом следует производить биопсию, которая, по их мнению, является достаточно безопасной процедурой, результатом которой является получение материала для морфологического исследования с целью оценки распространенности процесса. В исследовании Dupont E., у 30 пациенток произвели интраоперационную биопсию парастеральных лимфатических узлов (2,4%), метастазы были обнаружены у пятерых из них (16,7%), при этом у троих они наблюдались изолированно, без поражения аксиллярного лимфатического коллектора [55].

Опубликованные данные о положительных сторожевых узлах парастеральной зоны все еще ниже ожидаемых, поскольку распространение радиофармпрепарата не тождественно метастазам в лимфатические узлы. Кроме этого имеются данные свидетельствующие о высоком проценте (до 85% в некоторых исследованиях) ложноположительных результатов [56; 57; 58].

## **1.6.2 Ретростерноскопия**

Группа отечественных ученых под руководством В.П.Летягина (1996) разработала и внедрила методику визуального осмотра парастернальных лимфатических узлов. Суть методики состоит в следующем: во время проведения радикальной мастэктомии, во втором межреберье рассекают межреберные мышцы и обнажают парастернальное пространство, в результате чего становятся видны внутренние грудные сосуды, по ходу которых и располагаются лимфатические узлы. В парастернальное пространство вводится детский бронхоскоп, при помощи которого осматривают парастернальные лимфатические узлы. При определенном опыте данный вид оперативного вмешательства удлиняет ход операции на 10 минут [59]. Но и у данной методики есть свои недостатки, к которым следует отнести высокую вероятность повреждения внутренних грудных сосудов, развитие пневмоторакса вследствие ранения париетальной плевры, нельзя полностью исключить метастатическое поражение при сохранении нормальных размеров лимфатических узлов. Также к минусам методики стоит отнести то, что через сформированный тоннель удастся осмотреть лишь одну из сторон парастернального пространства, по одну из сторон грудины, что снижает достоверность данного метода.

## **1.7 Методики ультразвуковой оценки лимфатических узлов**

### **1.7.1 В–режим отображения**

На ранних этапах развития ультразвуковой диагностики и внедрения ее в клиническую практику, при описании ультразвуковой картины патологических изменений, исследователи ограничивались характеристикой размеров, формы и общей эхогенности лимфатических узлов [60; 61; 62].

В–режим ультразвукового исследования позволяет произвести оценку формы лимфатического узла, для характеристики которой используется отношение продольного (L) размера к поперечному (T), так называемый индекс округлости (L/T). Не вовлеченные в патологический процесс лимфатические узлы, как правило, имеют небольшие размеры и плоскую, вытянутую форму (L/T

$\geq 2$ ), тогда как при патологических процессах лимфатические узлы обычно увеличиваются в размерах становятся более округлыми с индексом округлости  $< 2$  (L/T). Многие исследователи считают, что размер и форма могут быть надежными критериями дифференциации доброкачественных и злокачественных изменений в лимфатическом узле [63; 64; 65; 66; 67; 68]. Однако даже в норме размеры лимфатических узлов варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, а форма может быть веретенообразной, дисковидной, округлой и т.д. [69]. С другой стороны, как показало исследование, проведенное в «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» [70], на начальных этапах метастатического поражения (микрометастазы) размеры и форма лимфатических узлов могут существенно не отличаться от нормы. Результаты многочисленных исследований также не выявили существенных различий по размерам и форме между узлами с доброкачественными и первичными либо метастатическими злокачественными изменениями. Очевидно, что состояние лимфатических узлов нельзя оценивать только по их размерам и форме. Тем не менее, эти показатели являются важными критериями, позволяющими предположить вовлечение исследуемых групп лимфатических узлов в патологический процесс, а в процессе проведения лечебных мероприятий оценить динамику и, соответственно, эффективность проводимого лечения.

### **1.7.2 Цветовое доплеровское кодирование**

На современных ультразвуковых сканерах при помощи вспомогательных методик возможно оценить дополнительные качественные и количественные параметры лимфатических узлов. Так при помощи цветового доплеровского кодирования можно провести оценку интенсивности кровоснабжения лимфатического узла (качественные параметры), а при помощи спектрального режима картирования измерить спектральные (количественные) характеристики кровотока [71].

### 1.7.3 Эластография и эластометрия

При помощи методик эластометрии и эластографии можно оценить жесткость лимфатического узла, что может быть полезным в дифференциации доброкачественных изменений от метастатического поражения лимфатических узлов, так как лимфатические узлы со специфическим поражением имеют более жесткую структуру [72; 73; 74; 75; 76; 77].

Ghobad Azizi с соавт. (2016) в проспективном исследовании оценили точность количественного определения жесткости шейных лимфатических узлов с помощью ARFI, для дифференциации доброкачественных и злокачественных лимфатических узлов. В исследовании оценили 270 лимфатических узлов у 236 пациентов как с помощью обычного ультразвука в В-режиме, так и с помощью сдвигово-волновой эластографии перед тонкоигольной аспирационной биопсией (FNAB). Жесткость LN измеряли как скорость распространения сдвиговой волны (SWV) в м/с. С помощью ROC-анализа было определено значение отсечения 2,93 м/с в качестве максимального значения SWV для прогнозирования злокачественности лимфатических узлов. Чувствительность и специфичность составили 92,59% и 75,46% соответственно. Положительная прогностическая ценность (PPV) составила 48,54% и отрицательная прогностическая ценность (NPV) составила 97,60% [78].

Takashi Fujiwara (2013), провели исследование 42 шейных лимфатических узлов (реактивные, n = 22; метастатические, n = 20) у 19 пациентов, в период с сентября 2011 года по март 2012 года. Скорость сдвиговой волны (SWV, м/с) каждого лимфатического узла оценивали с помощью методики ARFI. Средняя скорость распространения сдвиговой волны для реактивных лимфатических узлов составила  $1,52 \pm 0,48$  м/с, для метастатических / злокачественных лимфатических узлов –  $2,46 \pm 0,75$  м/с. Пороговое значение скорости распространения сдвиговой волны  $> 1,9$  м/с, может успешно применяться для классификации метастатических лимфатических узлов со специфичностью 95,0%, чувствительностью 81,8% и общей точностью 88,0%. Площадь под кривой рабочих характеристик приемника составляла 0,923 (доверительный интервал 95%, 0,842–1,000). В своем

исследовании авторы пришли к выводу, что методика ARFI может быть полезна для дифференцировки реактивных и злокачественных/метастатических лимфатических узлов [79].

Wei Meng и соавт. (2013) проанализировали результаты ARFI у 123 пациентов с 181 шейными лимфатическими узлами (87 доброкачественных, 94 злокачественных). Средние значения количественного определения СРСВ в ткани л/узла для доброкачественных поражений составили  $2,01 \pm 0,95$  м/с, и отличались от такового у злокачественных поражений, для которых средняя СРСВ составила  $4,61 \pm 2,56$  м/с;  $P < 0,001$ . Пороговый уровень СРСВ для количественной оценки злокачественности был оценен как 2,595 м/с. Показатели информативности для этого порогового значения СРСВ составили: чувствительность – 82,9%, специфичность – 93,1%, площадь под кривой 0,906 (95% ДИ, 0,857–0,954). Авторы сделали вывод о том, что ARFI может успешно применяться в диагностике состояния лимфатических узлов и обеспечивает количественные измерения эластичности, которые могут дополнять ультразвук в В–режиме и потенциально улучшить диагностику метастазов в шейных лимфатических узлах [80].

#### **1.7.4 Ультразвуковая диагностика с контрастным усилением**

Одним из последних достижений в ультразвуковой практике является применение эхо–контрастных препаратов (CEUS – Contrast Enhanced UltraSound). CEUS является активно развивающимся методом визуализации, который по данным многочисленных авторов обеспечивает высокую специфичность и диагностическую точность.

Методика CEUS предполагает внутривенное введение контрастных веществ, содержащих микропузырьки газа (SonoVue, Sonazoid), с целью последующей качественной и количественной оценки микроциркуляторного русла в зоне интереса. Препарат SonoVue представляет собой микропузырьки размерами около 2,5 микрон, которые содержат в себе гексафторид серы, окруженный фосфолипидной оболочкой. Это инертная молекула, которая не взаимодействует с какими–либо другими молекулами в организме. После

разрушения микропузырьков газ выводится через легкие без какого-либо выделения через почки или печень. Sonazoid состоит из перфторбутана в гидрированной яичной фосфатидилсериновой оболочке. Мембраны микропузырьков служат границей раздела фаз и обладают высоким уровнем сопротивления, что приводит к сильному обратному рассеиванию ультразвукового сигнала, выражающемуся в отображении сигналов высокой эхогенности на экране монитора. При использовании традиционной технологии удается достичь усиления ультразвукового сигнала примерно до 30 дБ [81], что соответствует 1000-кратному усилению. Микропузырьки усиливают контраст как макро-, так и микрососудистого русла аналогично контрастным веществам, используемым при КТ и МРТ. Это безопасная и легко воспроизводимая методика способная в ряде случаев заменить исследования с ионизирующим излучением, без риска нефротоксичности и без рисков развития специфических аллергических реакций.

Одной из областей применения CEUS в оценке распространенности рака молочной железы, является идентификация сторожевого лимфатического узла. Биопсия сторожевого лимфатического узла (SLN) стала стандартом диагностики при оценке лимфатических узлов подмышечной области у больных раком молочной железы, у которых клинически не выявлено поражения аксиллярных лимфатических узлов. Биопсия SLN с использованием красителя и радиоизотопов имеет высокие показатели специфичности, но имеет ряд ограничений, таких как возможность развития анафилаксии, сложности с утилизацией радиоактивных отходов, а также повторную операцию у 35% пациентов, у которых при биопсии обнаружены метастазы SLN. Применение ультразвука с контрастным усилением (CEUS) может быть полезным инструментом в идентификации SLN без вышеупомянутых рисков. Микропузырьки захватываются лимфатическими узлами при проведении инъекции непосредственно в ткани, включая субареолярную или субтуморальную область при раке молочной железы. Этот метод может оказаться ценным у пациентов с протоковой карциномой *in situ*, где биопсия сторожевого лимфатического узла остается спорной. Эта техника также

может быть полезной в оценке лечебного эффекта после проведения неоадьювантной химиотерапии, где часто наблюдается фиброз ранее пораженных лимфатических узлов [82; 83; 84; 85; 86].

## **1.8 Методики лечебного воздействия на парастернальную зону**

### **1.8.1 Оперативное лечение**

**А) Расширенная радикальная мастэктомия с удалением парастернальных лимфатических узлов** (в настоящее время не выполняется). При этой операции молочную железу удаляют вместе с большой и малой грудной мышцами, жировой клетчаткой подмышечной, подлопаточной, подключичной и парастернальной областей. Технически выполняется как операция по методу Холстеда–Майера, за исключением добавления еще одного этапа – вскрытия грудной клетки и удаления лимфатических узлов, лежащих с внутренней стороны грудины [87].

**Б) Видеоторакоскопическая лимфодиссекция.** Применение видеоторакоскопии в хирургическом лечении рака молочной железы в России началось с разработки в 1995 году проф. Е.И. Сигалом и соавт. методики видеоторакоскопической парастернальной лимфодиссекции для преодоления недостатков расширенной мастэктомии по методике Урбана–Холдина и сохранения радикальности хирургического лечения РМЖ центральных и медиальных локализаций [88].

В ходе хирургического вмешательства на первом этапе пациенткам выполняется радикальная мастэктомия или радикальная резекция молочной железы. На втором этапе – видеоторакоскопия с удалением парастернальных лимфатических узлов. Вмешательство проводится под эндотрахеальным наркозом с отдельной интубацией легких [89].

**В) Робот–ассистированная видеоторакоскопическая лимфодиссекция.** Группа китайских ученых во главе Junze Du (2017) представили случай удаления лимфатических узлов парастернальной зоны с использованием роботизированной хирургической системы Da Vinci [90]. Техника выполнения оперативного

вмешательства схожа с техникой выполнения традиционной торакоскопической лимфодиссекции, но имеет ряд преимуществ таких как: – более широкие возможности инструмента, за счет специальной внутренней конструкции (EndoWrist), которая имеет 7 степеней свободы, что выходит за пределы человеческой руки; – наличие системы 3D–визуализации, которая обеспечивает более четкое видение по сравнению с открытой хирургией или традиционной лапароскопической операцией. Так же стоит учесть, что система снижения вибрации и система калибровки действия роботизированной системы эффективно защищают кровеносные сосуды и нервы, что еще больше повышает безопасность операции.

### **1.8.2 Химиотерапия**

**А) Инвазивный рак молочной железы.** Стадия I, IIА, IIВ, или IIIА (Т3, N1, M0). Как правило, терапию начинают с проведения оперативного лечения, а в последующем назначают адъювантную химиотерапию выбор которой зависит от гистологического заключения. У пациентов с операбельным раком молочной железы, которые являются кандидатами на адъювантную химиотерапию, предоперационная системная терапия может быть рассмотрена, если пациентка желает сделать органосохранную операцию, но операция невозможна из–за размера опухоли, в надежде что это поможет уменьшить размер опухоли и получить четкие хирургические края при окончательной резекции. Предоперационная системная терапия может также назначаться пациентам с операбельными опухолями, если подтип рака молочной железы пациента связан с высокой вероятностью положительного ответа на химиотерапию. Предоперационная системная терапия используется для повышения вероятности успешного сохранения молочной железы, в хирургическом плане следует учитывать возможность того, что не всегда могут быть достигнуты четкие хирургические края, и может потребоваться повторная мастэктомия с реконструкцией молочной железы или без нее. Это особенно важно, когда к органосохранной хирургии, добавляются методы онкопластической хирургии или

хирургическое лечение контралатеральной груди для достижения симметрии и оптимальных косметических результатов.

Исследовательская группа NCCN предупреждает, что предоперационная системная терапия не подходит для определенных пациентов. Предоперационная системная терапия не должна предлагаться пациентам с заболеванием *in situ*, когда невозможно определить степень инвазивного заболевания; у пациентов, где края опухоли плохо очерчены; или у тех, чьи опухоли не пальпируются или клинически не поддаются оценке. Решение об использовании предоперационной терапии должно приниматься в контексте скоординированной и совместной многопрофильной команды.

**Б) Неоперабельный местнораспространенный рак молочной железы** (клиническая стадия IIIA [за исключением T3, N1, M0], клиническая стадия IIIB, или клиническая стадия IIIC). Начинать лечение стоит с проведения неoadъювантной химиотерапии.

Для пациентов с неоперабельным, невоспалительным, местно–распространенным заболеванием, рекомендуется использовать предоперационную лекарственную терапию на основе антрациклина с таксаном или без последнего [91].

Пациентки с местно–распространенным HER2–положительным раком молочной железы, должны получать начальную программу химиотерапии, которая включает трастузумаб и, возможно, пертузумаб. Хирургическая тактика после клинического ответа на предоперационную системную терапию обычно состоит из: 1) радикальной мастэктомии с уровнем I/II подмышечной диссекции, с или без отсроченной реконструкцией молочной железы; или 2) лампэктомии (секторальной резекции молочной железы) и подмышечной лимфодиссекции I/II уровня.

Адъювантная терапия может быть завершением планового курса химиотерапии, если она не была завершена до операции, а затем следует эндокринная терапия у пациентов с гормональными рецептор–положительными опухолями. До одного года общей терапии трастузумабом следует проводить,

если опухоль HER2–положительная (категория 1). Если показана лучевая терапия, то необходимо назначение эндокринной терапии с трастузумабом.

Пациентам с неоперабельной опухолью III стадии с прогрессированием заболевания во время предоперационной системной терапии следует рассмотреть возможность паллиативного облучения молочной железы с целью усиления местного эффекта лечения. Во всех подгруппах пациентов дальнейшая системная адъювантная химиотерапия после местной терапии считается стандартной. Тамоксифен (или ингибитор ароматазы во время менопаузы) следует назначать всем пациенткам с гормон рецептор–положительными опухолями, а трастузумаб следует назначать пациенткам с HER2–положительными опухолями. Последующее наблюдение после лечения для пациенток с III стадией такое же, как и для женщин с инвазивным раком молочной железы ранней стадии.

**В)** Так же в литературе имеются сведения об экспериментальной методике **лимфотропной химиотерапии**. Байчев с соавт. (1998,2001) вводили циклофосфамид или митоксантрон перитуморально с четырех сторон опухоли, с центральной или медиальной локализацией в молочной железе. Ими было пролечено 33 пациентки, с хорошим уровнем локального контроля за опухолевым ростом. Авторами были проанализированы распространение лекарственных препаратов в лимфатические узлы, морфологические изменения в них и клинический ответ. К сожалению, не удалось в литературе найти данных о дальнейшем ходе исследования, демонстрирующих отдаленные результаты лечения [92; 93].

### 1.8.3 Лучевая терапия

**А) Дистанционная лучевая терапия.** Лучевая терапия при раке молочной железы не является самостоятельным методом и входит в состав комбинированного и комплексного лечения в качестве пред– или послеоперационного воздействия на первичный очаг и регионарные зоны метастазирования.

По рекомендациям NCCN парастернальные лимфатические узлы подвергаются облучению при клиническом подтверждении их поражения

(категория 2B), а также NCCN настоятельно рекомендует облучать зоны регионарного метастазирования (над-, подключичные и внутренние грудные лимфатические узлы) при выявлении 4 и более позитивных подмышечных лимфатических узлов и при размере опухоли более 5 см.

В настоящее время известны результаты исследований EORTC (протокол EORTC-22922-10925-ROG-BCG) и NCI Canada (протокол MA 20), изучающих вопрос облучения зон регионарного метастазирования, включая парастернальные лимфатические узлы. В исследовании MA.20, было отмечено, что регионарные рецидивы уменьшились с 2,7% при облучении только груди, до 0,7% если было добавлено облучение регионарных зон. Отдаленные рецидивы сократились с 17,3% до 13,4%. Безрецидивная выживаемость повысилась с 77% до 82% за 10 лет у тех, кто получил облучение зон регионарного лимфогенного метастазирования, по сравнению с теми, кому это облучение проведено не было. В исследовании EORTC 22922/10925, лучевая терапия региональных зон метастазирования снизила частоту региональных рецидивов с 4,2% до 2,7%, а кроме того отмечено снижение отдаленных метастазов с 19,6% до 15,9% при медиане наблюдения 10,9 лет [94; 95].

Европейские и американские стандарты предоставляют мультидисциплинарной команде практикующих онкологов право собственного выбора, который зачастую бывает весьма непростым. На данный момент на основании имеющихся данных можно сделать следующие выводы в отношении воздействия на зону парастернальных лимфатических узлов:

1. При проведении проспективных рандомизированных исследований не выявлено преимуществ в выживаемости при проведении парастернальной лимфодиссекции.

2. Если проведена адъювантная химиотерапия, то риск рецидива во внутригрудных лимфатических узлах низок.

3. Облучение парастернальных лимфатических узлов может быть показано определённой категории больных, особенно с медиальной и внутренней

локализацией опухоли либо при подтверждении наличия метастазов в них после биопсии.

4. Облучение ассоциировано с риском пневмонитов и поздней кардиоваскулярной смертности, однако грамотно спланированная лучевая терапия практически сводит к минимуму данный вид осложнений.

5. Необходимы современные средства клинической топометрии и системы планирования лучевой терапии; крайне желательно производить облучение электронным пучком для уменьшения воздействия на сердечную мышцу и лёгкое [96].

**Б) Брахитерапия.** В 2012 году группа ученых под руководством Kazushi Kishi, [97] доложили об успешном применении локального лучевого воздействия на изолированный метастаз во внутреннем грудном лимфатическом узле.

Обобщая все вышеизложенное можно сделать вывод о том, что оценка состояния парастеральных лимфатических узлов является актуальной задачей в современной онкологической практике.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

Работа выполнена на основе анализа проспективных данных комплексного обследования 155 пациентки, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России с диагнозом рак молочной железы, в период с 2017 по 2019 г. В исследование включены пациентки до проведения лечения и находящиеся на динамическом контроле после ранее проведенного лечения.

Средний возраст составил  $51,2 \pm 13,2$ . Из таблицы 2.1 видно, что в группе пациентов до лечения уровень заболеваемости был практически одинаков во всех возрастных группах, за исключением группы старше 70 лет, а в группе пациентов, находящихся на динамическом контроле максимальный уровень заболеваемости, отмечался в возрастной группе 50–59 лет.

**Таблица 2.1** – Распределение больных по возрасту

Возраст	<39	40–49	50–59	60–69	>70	Всего
До лечения	30 (26,3%)	26 (22,8%)	23 (20,3%)	27 (23,6%)	8 (7,0%)	114 (73,5%)
После лечения	6 (14,6%)	9 (22,0%)	16 (39,0%)	5 (12,2%)	5 (12,2%)	41 (26,5%)
Всего пациентов	155(100%)					

У всех пациенток диагноз рак молочной железы верифицирован морфологически. Всем пациенткам, находящимся на обследовании до лечения, проведено ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных зон лимфатического оттока, включая парастернальный лимфатический коллектор. В группе пациенток, находящихся на динамическом контроле проведено ультразвуковое исследование области оперативного лечения, контралатеральной молочной железы, а также регионарных зон, включая парастернальную зону

лимфатического оттока. Ультразвуковое исследование включало в себя стандартный В–режим сканирования, эластометрию и эластографию, цветное доплеровское кодирование. Части пациенток из обеих групп выполнены дополнительные лучевые методы исследования (Таблица 2.2), такие как магнитно–резонансная томография, рентгеновская компьютерная томография и позитронно–эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией.

**Таблица 2.2** – Выполненные лучевые методы диагностики

Вид исследования	Число наблюдений	
	Абс.	Отн.
Ультразвуковое исследование	155	100%
Магнитно–резонансная томография	22	14,2%
Рентгеновская компьютерная томография	40	25,8%
Позитронно–эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией	15	9,7%

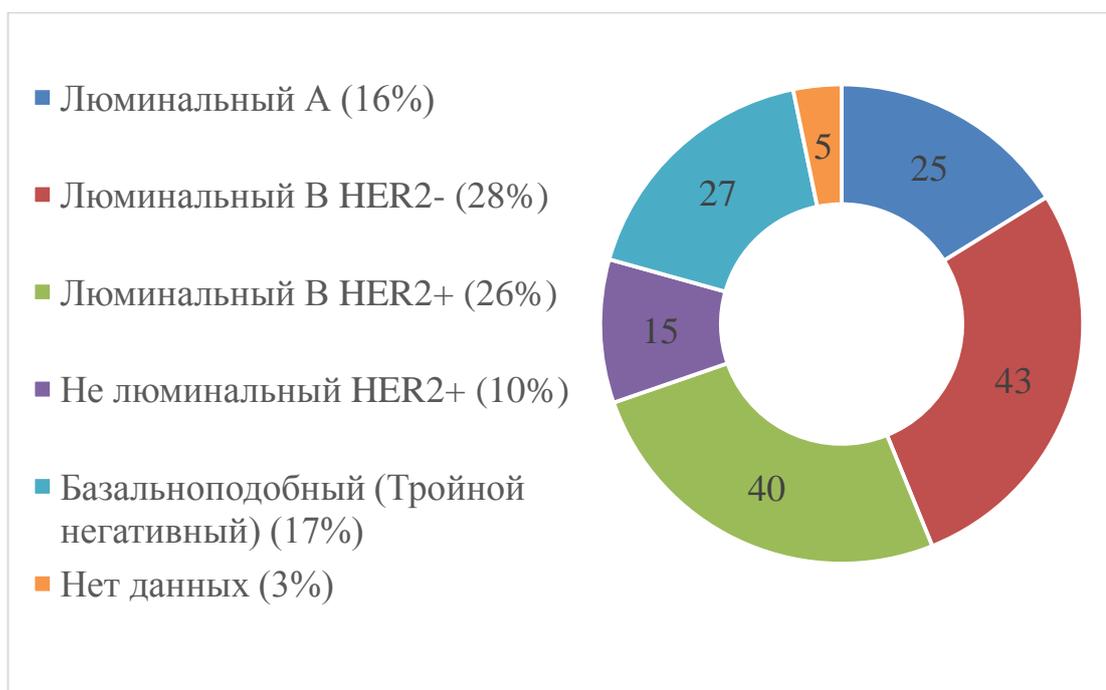
Наибольший удельный вес составили пациенты с I и II стадиями заболевания – 65,2% (Таблица 2.3).

**Таблица 2.3** – Распределение по стадиям заболевания

Стадия	Число наблюдений	
	Абс.	Отн.
I	28	18,1%
IIa	48	31,0%
IIb	25	16,1%
IIIa	16	10,3%
IIIb	15	9,7%
IIIc	12	7,7%
IV	11	7,1%

В обеих группах выполнено иммуногистохимическое исследование ткани из опухоли молочной железы. Как видно на диаграмме, представленной на рисунке 2.1, наиболее часто встречаемым был люминальный В тип рака молочной железы,

реже встречался базальноподобный (тройной негативный) и люминальный А тип РМЖ, и реже всех выявлен не люминальный HER2+, что соответствует среднестатистическим данным.



**Рисунок 2.1** – Распределение больных в зависимости от иммуногистохимического типа рака молочной железы

Одинаково часто опухолевое поражение встречалось в обеих молочных железах: правая 78(50,3%), левая 76(49,0%), билатеральное поражение выявлено у одной пациентки (0,7%).

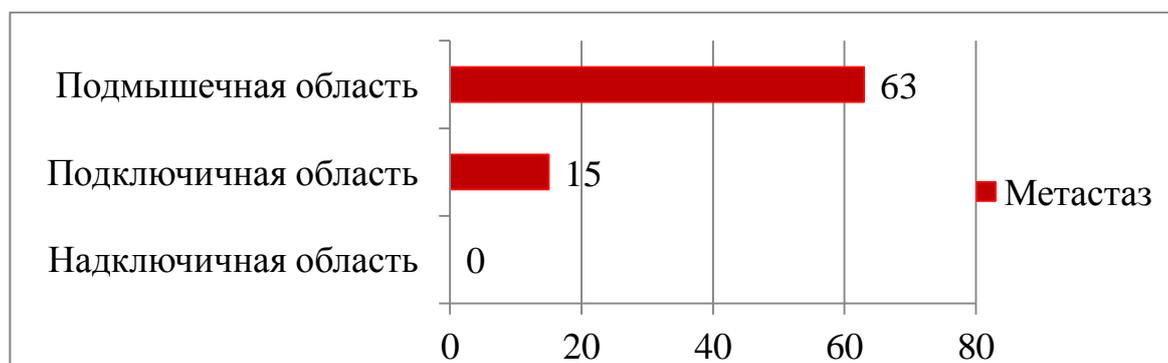
В исследование были включены женщины с локализацией опухоли в центральных отделах или медиальных квадрантах молочной железы. Распределение по частоте поражения квадрантов приведены на диаграмме (Рисунок 2.2).

Наиболее часто опухолевый узел в молочной железе располагался в центральных отделах, на границе верхних квадрантов и в верхнем внутреннем квадранте.



**Рисунок 2.2** – Локализация опухоли в молочной железе

При стандартном ультразвуковом исследовании зон регионарного лимфатического оттока, оценивали состояние надключичного и подключичного, подмышечного лимфатических коллекторов. Полученные данные отображены на рисунке 2.3.



**Рисунок 2.3** – Частота поражения регионарных лимфатических коллекторов

При исследовании опухоли молочной железы, оценивался размер и дополнительно проводилась эластометрия опухолевого узла. Средний размер опухоли молочной железы составил: поперечный  $26,7 \pm 17,8$  мм, передне-задний

19,9±13,7 мм, продольный 24,2±15,5 мм, средняя скорость распространения сдвиговой волны в опухоли молочной железы составила 2,48±1,19 м/с.

При проведении ультразвукового исследования парастернальной области оценивались следующие параметры лимфатических узлов:

1. Количество выявленных лимфатических узлов;
2. Локализация по межреберьям;
3. Наибольший размер по длиннику и передне-задний размер;
4. Форма лимфатического узла (округлая, плоская, неправильная);
5. В режиме цветового доплеровского кодирования (ЦДК) оценивалось наличие кровотока;
6. В режиме эластографии оценивалась жесткость лимфатического узла;
7. В режиме эластометрии оценивалась скорость распространения сдвиговой волны в лимфатическом узле;
8. Оценивалась сохранность дифференцировки анатомической структуры лимфатического узла;

По данным ультразвукового обследования пациенты были разделены на три подгруппы. У первой группы пациентов, по данным ультразвукового исследования лимфатические узлы парастернальной области не визуализировались. Во второй группе лимфатические узлы визуализировались, но по данным ультразвукового исследования имели все признаки доброкачественного характера. В третью группу выделены пациенты, у которых по данным ультразвукового исследования был выявлен один или сочетание признаков специфического поражения, такие как округлая форма, неравномерно-утолщенный ободок, нарушение дифференцировки на анатомические структуры. Всем пациентам третьей группы выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия подозрительных на специфическое поражение лимфатических узлов.

## 2.2 Ультразвуковая анатомия парастеральной области

Дополнительно была осмотрена группа «условно здоровых» пациентов, состоящая из 45 человек, у которых отсутствовало какое-либо онкологическое заболевание, а исследование молочных желез и регионарных зон проводилось в рамках ежегодной диспансеризации. Данная группа была выделена с целью изучения и описания нормальной ультразвуковой анатомии парастеральной области.

Нормальная ультразвуковая анатомия парастеральной области.

1. Кожа при ультразвуковом исследовании имеет вид тонкой гиперэхогенной линейной структуры толщиной до  $2,0 \pm 0,7$  мм (рисунок 2.4 – 2.7), которая визуализируется непосредственно под УЗ–датчиком [98; 99].

2. Под кожей (дермой) располагается подкожно–жировая клетчатка (ПЖК), которая в верхних отделах пронизана коллагеновыми волокнами сетчатого слоя кожи, которые образуют обширную сеть, состоящую из широких петель, которые, в свою очередь, заполнены дольками жировой ткани. На ультразвуковых томограммах ПЖК визуализируется в виде тканевой прослойки, состоящей из гипоэхогенных долек, разделенных тонкими гиперэхогенными тяжами соединительной ткани (рисунок 2.4 – 2.7). [100].

3. Следующая анатомическая зона включает в себя несколько мышечных слоев. Характерной УЗ–картиной при продольном сканировании является параллельное расположение гипоэхогенных волокон – мышечные пучки, разделенные тонкими гиперэхогенными линейными структурами – перимизиум, являющийся стромой между пучками мышц [101; 102]. В отличие от подкожно–жировой клетчатки, которая при изменении плоскости сканирования практически не изменяет своих ультразвуковых характеристик, мышечная ткань при поперечном сканировании (относительно мышечных волокон), визуализируется в виде гипоэхогенного пласта с множественными гиперэхогенными точечными включениями, при продольном сканировании имеет вид множественных гиперэхогенных линейных структур (рисунок 2.4 – 2.7). На уровне I–V ребер (реже I–VI) от края грудины берет начало большая грудная мышца (*m. pectoralis*

major) и поперечная мышца груди (*m. transverses thoracis*). В межреберных промежутках удастся отчётливо визуализировать пучки наружной и внутренней межрёберных мышц.

4. За большой грудной мышцей располагаются ребра, которые визуализируются в виде анэхогенных структур овальной формы, позади которых формируется акустическая тень (рисунок 2.5). Семь верхних пар ребер крепятся к груди с помощью хрящевой ткани, однако первое ребро связано с помощью так называемого синхондроза. В толще реберных хрящей могут визуализироваться участки кальцификации, которые встречаются в норме и их не следует рассматривать как проявление патологического процесса.

5. Грудина – плоская кость, которая состоит из рукоятки, тела и мечевидного отростка. При УЗИ визуализируется как анэхогенное образование с эхо–тенью позади (рисунок 2.4, 2.6). Рукоятка самый широкий элемент грудины, она имеет выпуклую переднюю поверхность, по верхнему краю расположена яремная вырезка. К рукоятке прикрепляются рёберные хрящи I пары рёбер, а в месте соединения рукоятки и тела прикреплены рёберные хрящи II пары ребер. С помощью хряща к рукоятке прикреплено тело грудины. Передняя поверхность тела грудины слегка вогнута. Третьим структурным элементом грудины является мечевидный отросток, форма которого переменна.

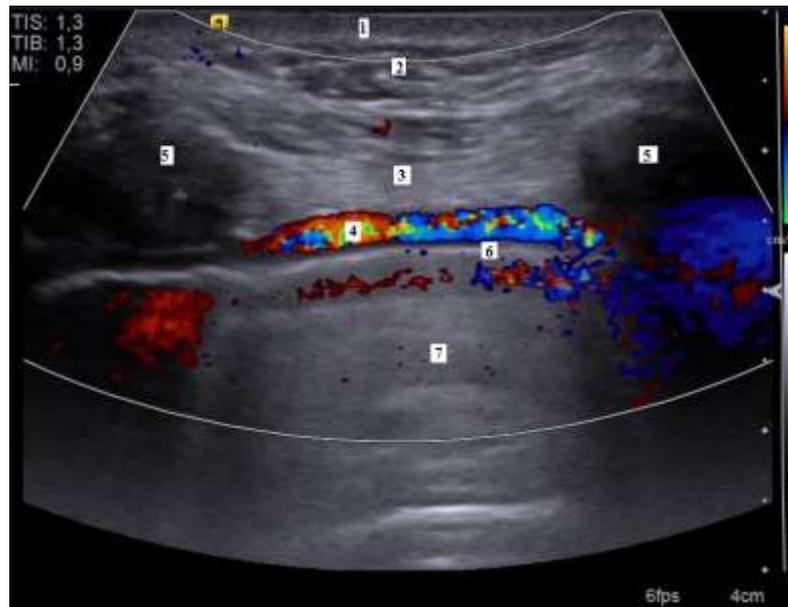
6. Передняя грудная стенка двусторонне кровоснабжается внутренними грудными артерией и веной/венами (*arteria et vena thoracica interna*). В межрёберных промежутках, вдоль края грудины, как при продольном, так и при поперечном сканировании, довольно отчетливо удаётся визуализировать оба вышеупомянутых сосуда, у некоторых пациентов визуализировались две пары внутренних грудных вен. Как правило, диаметр внутренней грудной артерии в 1,5–2 раза больше диаметра одноимённой вены. В межреберных промежутках по краю грудины, визуализируются перфорантные ветви внутренней грудной артерии (Рисунки 2.4 – 2.7).

7. Лимфатические узлы грудной полости, разделяют на 2 группы: пристеночные, располагающиеся по внутренней поверхности грудной стенки,

вдоль плевры (межреберные, парастернальные, плевральные), и органные или висцеральные, расположенные парабронхиально, около пищевода, парааортально, перикардиально. Парастернальные или окологрудинные лимфатические узлы, *nodi lymphatici parasternales*, располагаются по ходу *a. thoracica interna* и тесно прилежат к последней. В парастернальный коллектор, лимфоотток происходит преимущественно из центральных и медиальных отделов молочной железы (чаще глубоких отделов) через грудную стенку в лимфоузлы I – V межреберьев.



**Рисунок 2.4 – Поперечное сканирование.** 1 – кожа; 2 – подкожно-жировая клетчатка; 3 – мышца (*m. pectoralis major*); 4 – внутренняя грудная вена; 5 – внутренняя грудная артерия; 6 – грудина



**Рисунок 2.5 – Продольное сканирование.** 1 – кожа; 2 – подкожно-жировая клетчатка; 3 – мышца (пучки межрёберных мышц); 4 – внутренняя грудная артерия; 5 – ребра; 6 – плевра; 7 – легкое



**Рисунок 2.6 – Поперечное сканирование.** 1 – кожа; 2 – подкожно-жировая клетчатка; 3 – внутренняя грудная вена; 4 – внутренняя грудная артерия; 5 – прободающая ветвь внутренней грудной артерии; 6 – грудина;



**Рисунок 2.7 – Поперечное сканирование:** 1 – кожа; 2 – подкожно–жировая клетчатка; 3 – мышца (m.pectoralis major); 4 – внутренняя грудная артерия; 5 – внутренняя грудная вена; 6 – лимфатический узел сохранной структуры; 7 – плевра; 8 – легкое

### 2.3 Технология ультразвукового сканирования парастернальной области

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате экспертного класса Siemens Acuson S2000, с использованием высокочастотного линейного датчика частотой 4–9 МГц.

Ультразвуковое исследование проводилось в положении пациента на спине, руки располагались вдоль тела. Датчик устанавливается параллельно межрёберным промежуткам, медиальный край датчика по краю грудины. Сканирование проводили, начиная с I межреберья, далее двигаясь по межреберным промежуткам, вдоль края грудины до V межреберья. Вторым этапом датчик разворачивали на 90 градусов, располагая его поперечно межрёберным промежуткам и параллельно внутренним грудным сосудам, повторяли сканирование от первого до пятого межреберьям, осуществляя движения вдоль хрящевой части ребер от края грудины до места перехода хрящевой ткани в костную ткань ребер, в каждом из пяти межреберьев. При исследовании оценивали ровность контура плевры и наличие дополнительных

объёмных образований вдоль внутренних грудных сосудов, в межреберных промежутках и в позадиреберном пространстве.

#### **2.4 Методика тонкоигольной аспирационной биопсии парастернальных лимфатических узлов**

Процедура проводится в условиях манипуляционного кабинета врачом ультразвуковой диагностики совместно с врачом хирургом, с применением аппарата ультразвуковой диагностики, оснащенного линейным датчиком.

На первом этапе выполняется обработка операционного поля и ультразвукового датчика раствором антисептика. В качестве проводящей среды между кожей и датчиком можно использовать раствор антисептика или стерильный гель для УЗ-исследований. Следующим этапом выполняется послойная инфильтрационная анестезия кожи, подкожно-жировой клетчатки, грудных и межреберных мышц. При этом необходимо соблюдать принцип «конец иглы следует за струёй обезболивающего препарата». При правильной технике выполнения, пациент ощущает только первый укол, при прохождении кожных покровов. Проведение анестезии под УЗ-контролем, кроме задачи обезболивания также позволяет наметить ход иглы, для непосредственного проведения дальнейшей тонкоигольной пункционной биопсии. УЗ-контроль за ходом иглы осуществляется при одновременном продольном расположении УЗ-датчика и пункционной иглы.

Для проведения процедуры тонкоигольной аспирационной биопсии, линейный датчик устанавливается в межреберье, таким образом, чтобы выявленный изменённый лимфатический узел бы помещён на центр экрана. С помощью режима цветового доплеровского кодирования необходимо визуализировать внутренние грудные сосуды и выбрать оптимальную плоскость прохождения иглы в обход выявленных сосудов. Тонкоигольная аспирационная биопсия выполняется шприцем 10 или 20 мл с иглой диаметром G20–22 (0,7–0,9 мм). Пункционную иглу располагают непосредственно по центру боковой поверхности УЗ-датчика, под углом 30–45 градусов к поверхности кожи. Необходимо послойно пройти кожу и подкожно-жировую клетчатку, при этом на

экране монитора должен появиться конец иглы. Далее, контролируя направление хода иглы и корректируя угол проникновения, иглу направить к выявленному лимфатическому узлу. Конец иглы необходимо провести в центр лимфатического узла, после чего поршнем шприца создается отрицательное давление и аккуратными движениями шприца с амплитудой 2–4 мм, в просвет иглы и канюлю шприца набирается морфологический материал. После забора материала, шприц с иглой извлекают, а полученный материал наносят на предметное стекло и материал направляется на цитологическое исследование.

После проведения процедуры необходимо оценить место пункции на наличие гематом и возможного повреждения плевры с развитием пневмоторакса.

## **2.5 Методика эластографии и эластометрии парастернальных лимфатических узлов**

Термин **эластография**, впервые был предложен Ophir et al [103; 104], и используется для обозначения методик дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и последующего анализа деформаций, полученных с помощью ультразвуковых диагностических сканеров. Информативность эластографии обусловлена тем, что большинство злокачественных образований, как правило, имеет более жесткую структуру, чем окружающие ткани и доброкачественные опухоли. В работе использовалась динамическая эластография (ARFI), реализованная в ультразвуковом сканере Siemens Acuson S2000. Технология импульсно–волновой эластографии (ARFI) представлена двумя методиками:

1. Методика визуализации ткани – Virtual Touch Tissue Imaging;
2. Методика количественного анализа ткани – Virtual Touch Tissue Quantification.

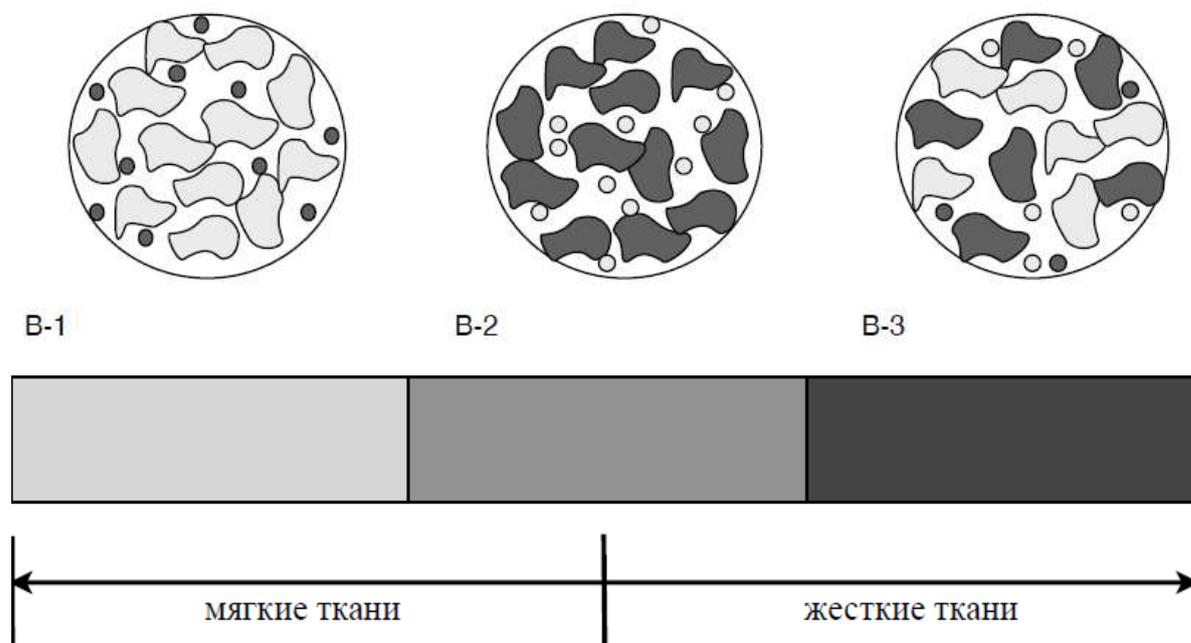
С помощью приложения Virtual Touch Tissue Imaging, получают изображения, которые представляют собой качественное серошкальное изображение жесткости ткани в зоне интереса. На эластограммах светлые области соответствуют менее жесткой ткани, чем темные области, менее эластичные и более жесткие структуры. В работе не использовалась методика ручной

компрессионной эластографии, так как зона интереса находилась за ребрами, и создать адекватную компрессию не представляется возможным. Преимущества технологии ARFI, в том, что она не зависит от силы давления и позволяет исследовать зону интереса в которой, отсутствуют условия для создания компрессии.

Помимо приложения качественной визуализации Virtual Touch Tissue Imaging, технология ARFI содержит приложение для измерения численного значения скорости распространения сдвиговой волны в ткани – на этом принципе основана работа приложения количественного анализа жесткости тканей Virtual Touch Tissue Quantification. С помощью данной технологии измерялась скорость распространения сдвиговой волны в лимфатическом узле и в окружающих тканях. Чем жестче ткань, тем выше скорость. Осмотр осуществлялся при положении датчика в межреберных промежутках параллельно проекции ребра и перпендикулярно поверхности кожи, без давления на ткани, при задержке дыхания. Выявленный лимфатический узел помещался в центр окна–опроса и проводилось измерение скорости сдвиговой волны (эластометрия) не менее 5 раз, полученные численные значения измерялись в метр/секундах (м/с).

ARFI эластография проводилась без компрессии, при задержке дыхания. Обязательным условием являлось установление интересующего окна–опроса не только в лимфатическом узле, но и с захватом окружающих тканей, чтобы оценить визуальное различие жесткости тканей.

Для дифференциальной диагностики жесткости лимфатических узлов с помощью методики ARFI были выделены 3 варианта эластограмм (Рисунок 2.8).



**Рисунок 2.8** – Варианты эластограмм методом ARFI. В режиме серошкального кодирования

## 2.6 Методики выполнения дополнительных лучевых методов диагностики

### 2.6.1 Магнитно–резонансная томография

Исследование молочных желез и регионарных зон проводилось на аппарате Siemens Magnetom Espree (1,5T). Положение пациента, лежа на животе с применением специальной поверхностной катушки для исследования молочных желез (breast coil), представляющей собой пару не сообщающихся друг с другом пластиковых чаш. При нативном исследовании использовались стандартные импульсные последовательности с высоким пространственным разрешением и сочетанием режимов с подавлением и без подавления сигнала от жировой ткани. Область исследования (FoV) обязательно включала ареолярную и подмышечную, ретромаммарную клетчатку с захватом передней стенки грудной клетки.

Дополнительно использовался контрастный препарат «Гадовист» в объеме 7,5 мл. Первоначально выполнялись две пре–контрастные серии, после чего болюсно (внутривенно) вводили парамагнитное контрастное вещество со скоростью 3 мл/сек и после 20–секундной задержки выполняли 6 пост–

контрастных серий, с теми же техническими параметрами. Последним этапом выполнялась отсроченная пост-контрастная серия, с теми же техническими параметрами. Данные динамического контрастного усиления обрабатывали при помощи стандартных программ постпроцессорной обработки.

Для оценки изображения парастеральной области использовались следующие критерии: визуализировались или нет лимфатические узлы, выявленные л/узлы оценивались по размеру, по форме (овальная, плоская, неправильная), по характеру контрастирования (наличие или отсутствие накопления контрастного вещества выявленным лимфатическим узлом).

### **2.6.2 Рентгеновская компьютерная томография**

Мультиспиральная компьютерная томография проведена в положении пациента лежа на спине, при сканировании в краниокаудальном направлении с толщиной томографического среза 5 миллиметров. Исследования проведены в нативном режиме. При этом оценивались ретростеральные структуры переднего средостения, а также прилежащие парастеральные отделы передней грудной стенки и прилежащие отделы передней костальной плевры обоих легких. При этом визуализировались и оценивались, как нормальные анатомические структуры (*arteria et vena thoracica interna*), а также наличие увеличенных, патологически изменённых парастеральных лимфатических узлов. Оценивалась форма, размер, структура, расположение выявленных лимфатических узлов.

### **2.6.3 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией**

ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (Siemens Biograph mCT). Исследование выполнено натощак (не менее 6 часов голодания) с водной нагрузкой (0,5 литра воды). Внутривенно вводился препарат  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (Фтордезоксиглюкоза,  $^{18}\text{F}$ ), дозировка рассчитывалась индивидуально. Исследование проводилось через 50–60 минут. Продолжительность ПЭТ-исследования составила 7 минут на одну «кровать». На серии полученных томографических срезов оценивалась грудная полость, с акцентом на парастеральную область. В выявленных лимфатических узлах с

патологическим накоплением РФП, оценивали передне-задний и продольный размеры, расположение по межреберьям, а также измеряли уровень накопления РФП (maxSUV – standardized uptake value).

## **2.7 Статистический анализ**

Анализ результатов исследования проводился в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 10. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, рассчитано среднее групповое значение, среднее квадратическое отклонение и стандартная ошибка среднего. Для показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, определены соответствующие частоты выявления разных градаций каждого показателя в процентах. Связи между показателями оценены по величине коэффициентов линейной корреляции. Статистическая достоверность различий между значениями количественных показателей в группе больных вычислена с помощью модифицированного t-критерия Стьюдента для независимых выборок, а ранговых показателей – по  $\chi^2$ -критерию Фишера.

Программа MedCalc (USA, 8.0 версия) для оценки чувствительности, специфичности и точности, а также ROC-кривые.

### **ГЛАВА 3. МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПАРАСТЕРНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ**

#### **3.1 Характеристика собственных наблюдений**

Всем 155 (100%) пациенткам выполнено ультразвуковое исследование парастернальной области на стороне пораженной молочной железы, а также на контралатеральной стороне. Из 155 наблюдений, лимфатические узлы визуализировались у 55 (35,5%) пациенток, у остальных 100 (64,5%) человек, увеличенных и подозрительных на специфическое поражение лимфатических узлов не выявлено. При осмотре контралатеральной стороны увеличенные или подозрительные на специфическое поражение лимфатические узлы не визуализировались ни у одной пациентки.

Из 55 (100%) пациентов у которых были визуализированы лимфатические узлы, в группе больных до лечения лимфатический узел выявлен у 41 (74,5%) пациентки, в группе пациенток, находящихся на динамическом контроле, лимфатические узлы выявлены у 14 (25,5%).

При визуализации лимфатического узла, оценивались следующие параметры: в каком межреберье расположен лимфатический узел, размер, форма, наличие или отсутствие кровотока при цветовом доплеровском кодировании, а также дополнительно проводилась эластография и эластометрия лимфатического узла и окружающих тканей.

Чаще всего лимфатические узлы визуализировались в I и II межреберьях, 22 (40%) и 20 (36,4%) случаев соответственно, в III межреберье у 11 (20%) человек и в 2 (3,6%) случаях в IV межреберье.

Средний продольный размер выявленных парастернальных лимфатических узлов составил  $10,7 \pm 5,5$  миллиметров, средний передне-задний размер  $7,0 \pm 5,5$  миллиметров.

По форме практически одинаково часто лимфатические узлы имели плоскую 24 (43,6%) и округлую 25 (45,4%), а в 6 (11,0%) случаях лимфатический узел был неправильной формы.

При оценке анатомических структур лимфатического узла, а именно сохранность дифференцировки коркового слоя и ворот узла, в 25 (45,4%) случаях отмечалось невозможность отчетливой дифференцировки анатомических структур, у 30 (54,6%) лимфатических узлов по данным ультразвукового исследования отчетливо визуализировался корковый слой и дифференцировались ворота лимфатического узла (Таблица 3.1).

**Таблица 3.1** – Оцениваемые характеристики лимфатических узлов

Характеристики		Количество пациентов (n=55)
Период наблюдения	До лечения	41 (74,5%)
	После лечения	14 (25,5%)
Межреберье	I	22 (40%)
	II	20 (36,4%)
	III	11 (20%)
	IV	2 (3,6%)
Форма	Плоская	24 (43,6%)
	Круглая	25 (45,4%)
	Неправильная	6 (11,0%)
Анатомическая дифференцировка	Сохранена	25 (45,4%)
	Нарушена	30 (54,6%)
Цветовое доплеровское кодирование (кровотока)	Кодируется	20 (36,4%)
	Не кодируется	35 (63,6%)
Эластография	Жесткий	33 (60%)
	Мягкий	22 (40%)

В режиме ЦДК, в 20 (36,4%) лимфатических узлах кодировались единичные сигналы кровотока, в 35 (63,6%) случаях кровотока не кодировался.

В режиме эластографии 22 (40%) лимфатических узла имели мягкую консистенцию, а 33 (60%) жесткую.

После оценки вышеописанных параметров, выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) лимфатических узлов подозрительных на специфическое поражение. Подозрительными на метастатическое поражение считались лимфатические узлы, у которых наблюдался один или сочетание следующих признаков: округлая или неправильная форма, отмечалось нарушение дифференцировки лимфатического узла на анатомические структуры, по результатам эластографии лимфатический узел имел жесткую консистенцию.

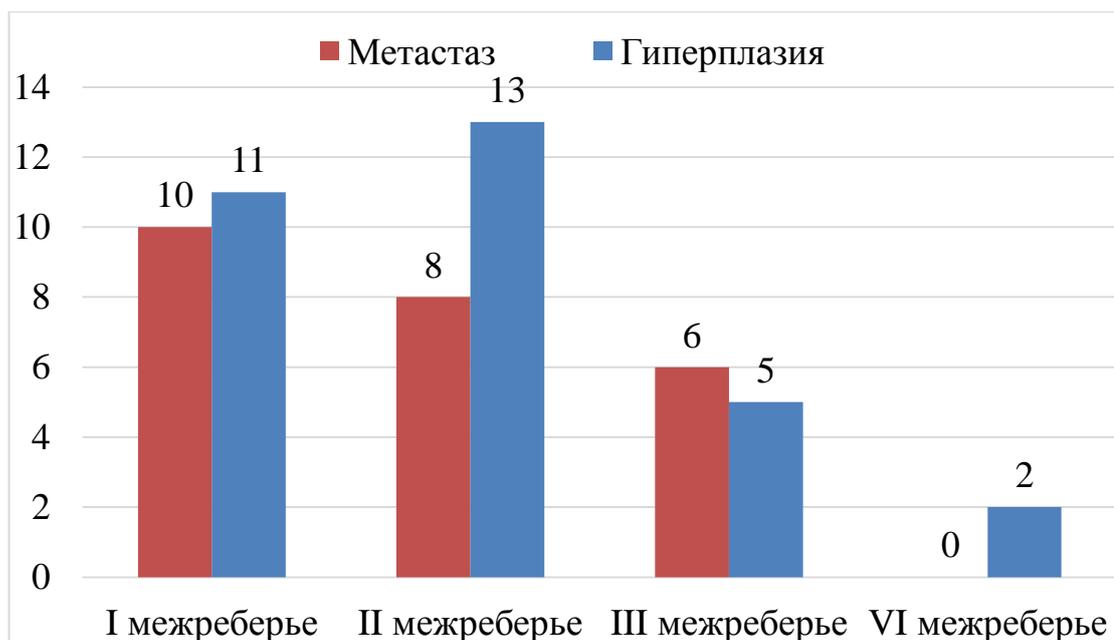
Тонкоигольная аспирационная биопсия выполнена из 51 (92,2%) подозрительного лимфатического узла. В 4 (7,8%) случаях ТИАБ не проводилась, так как лимфатические узлы имели все параметры характерные для доброкачественной реактивной гиперплазии, такие как четкий, ровный контур, плоскую форму, равномерно–утолщенный ободок, сохранность анатомической дифференцировки, мягкая консистенция в режиме эластографии.

По результатам цитологического исследования, 24 (47,1%) лимфатических узла имели клетки характерные для метастатического поражения, 25 (49,0%) л/узлов имели признаки неспецифической реактивной гиперплазии, в 2 (3,9%) случаях материал не был получен, однако в последующем данным пациентам выполнена видеоторакоскопическая лимфодиссекция, по результатам которой, в лимфатических узлах отсутствовали признаки специфического поражения.

Суммируя результаты данных ультразвукового исследования, дополненного ТИАБ с последующей цитологической оценкой, а также морфологических данных после проведения видеоторакоскопической лимфодиссекции, отмечено что из всех 55 (100%) визуализированных по данным УЗИ лимфатических узлов 31 лимфатический узел (56,4%) имел признаки доброкачественной гиперплазии, а 24 (43,6%) имели признаки метастатического поражения.

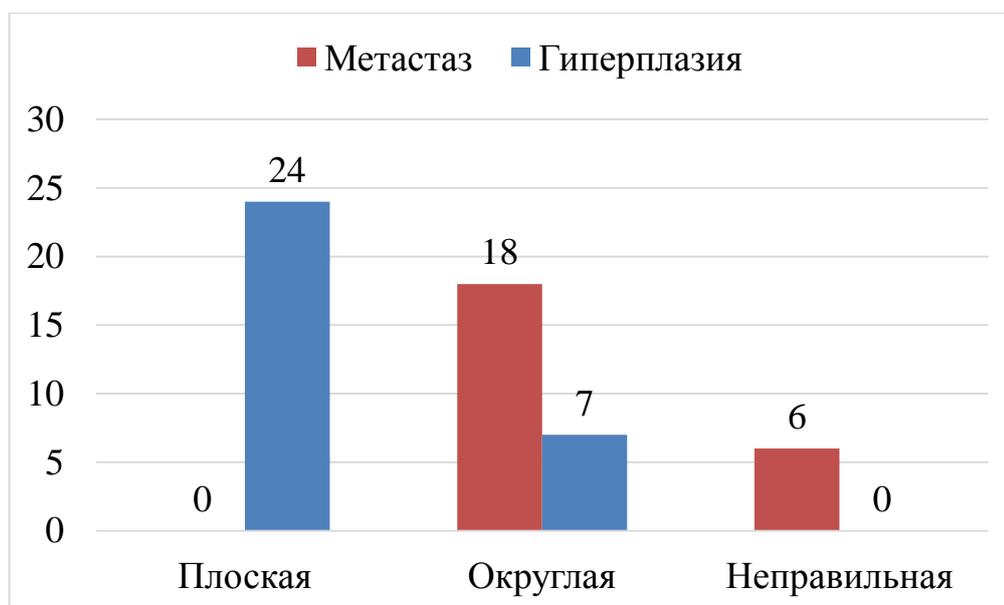
Распределение по межреберьям представлено на рисунке 3.1. Лимфатические узлы со специфическим поражением чаще локализовались в I межреберье – 10 (41,7%) л/узлов, далее во II – 8 (33,3%) л/узлов, реже в III – 6

(25%), и в IV не выявлено ни одного метастатически изменённого л/узла. Лимфатические узлы с признаками реактивной гиперплазии, в I – 11 (35,5%) л/узлов, во втором межреберье – 13 (41,9%) л/узлов, несколько меньше в III – 5 (16,2%), и в IV визуализировались у 2 (6,4%) пациенток. Полученные данные не имеют статистически значимых различий, соответственно локализация лимфатического узла по межреберьям не является критерием для оценки характера поражения лимфатических узлов.



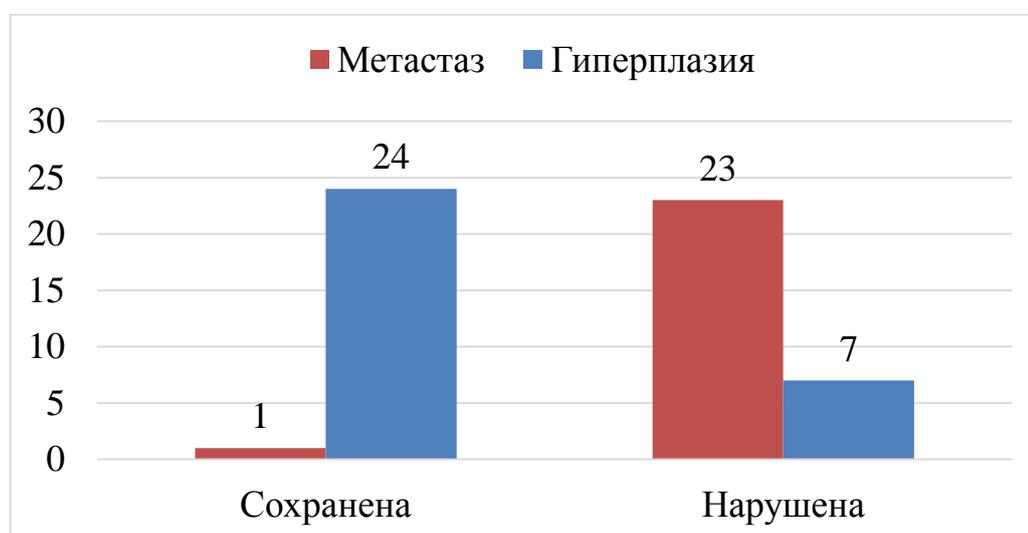
**Рисунок 3.1** – Распределение по межреберьям

При анализе формы лимфатических узлов (Рисунок 3.2), узлы со специфическим поражением имели округлую 18 (75%) или неправильную 6 (25%) форму, и ни в одном случае не выявлена плоская форма. Для лимфатических узлов с признаками реактивной гиперплазии, в 7 (22,6%) случаях встречалась округлая форма, ни в одном случае не выявлена неправильная форма, а чаще имела место плоская форма – 24 (77,4%). Полученные данные являются статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.2** – Распределение по форме

При анализе характеристик лимфатических узлов, так же учитывалась сохранность анатомической дифференцировки, полученные данные представлены на рисунке 3.3. Для лимфатических узлов со специфическим поражением в 23 (95,8%) случаях отмечалось нарушение дифференцировки коркового слоя и ворот лимфатического узла. Для лимфатических узлов с признаками реактивной гиперплазии в большинстве случаев отмечалась сохранность анатомической дифференцировки 24 (77,4%) и в 7 (22,6%) случаях выявлено нарушение анатомических зон лимфатического узла. Полученные данные являются статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.3** – Сохранность анатомической дифференцировки

При анализе данных цветового доплеровского кодирования, выявлено, что в большинстве случаев реактивной гиперплазии 23 (74,1%), кровотоков не кодировался, а у половины больных 12 (50%) с метастатическим поражением, отмечалось усиление кровотока в лимфатическом узле. Полученные данные являются статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

В таблице 3.2 наглядно представлены обобщённые данные всех методик ультразвуковой диагностики, выполненные в данном исследовании.

**Таблица 3.2** – Общая характеристика лимфатических узлов в зависимости от морфологической картины

Оцениваемые параметры	Гиперплазия (n=31)	Метастаз (n=24)	P
Минимальный размер	0,3x0,4 см	0,3x0,4 см	$p < 0,05$
Форма	Плоская 23 (74,1%)	Округлая/неправильная 23 (95,8%)	$p < 0,05$
Кровоток	Не кодируется 23 (74,1%)	Кодируется 12 (50%)	$p < 0,05$
Эластометрия	mean – 2,14±0,77 м/с	mean – 3,13±1,09 м/с	$p < 0,05$
Эластография	Мягкий 20 (64,5%)	Жесткий 22 (91,7%)	$p < 0,05$
Анатомическая дифференцировка	Сохранена 24 (77,4%)	Не сохранена 23 (95,8%)	$p < 0,05$

В группе со специфическим поражением 16 (14,0%) человек находились на догоспитальном этапе, а 8 (19,5%) пациенток в группе динамического контроля после ранее проведённого лечения.

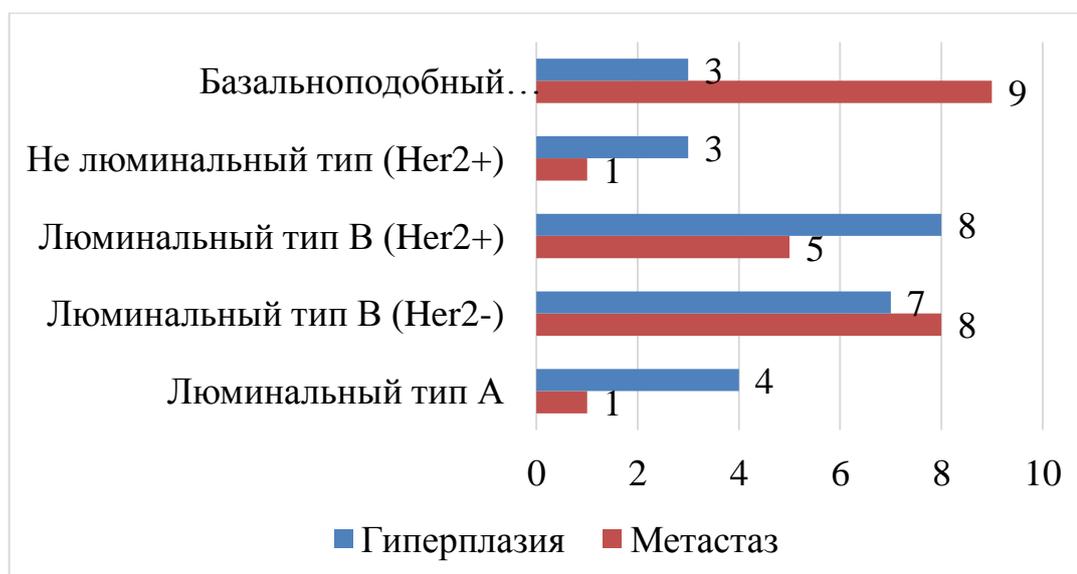
В группе пациенток, находящихся на обследовании перед госпитализацией у 7 (6,1%) из 114 пациенток выявленные пораженные парастернальные лимфатические узлы, изменили стадию заболевания с I и II до IIIа, у других 9

(7,9%) пациенток отмечалось наличие отделанных метастазов, а стадия заболевания изначально была выше IIIA.

В группе пациенток, находящихся на динамическом контроле, у 6 (14,6%) пациенток выявленные лимфатические узлы были изолированным проявлением рецидива и прогрессирования заболевания.

Выполнен анализ частоты встречаемости специфического поражения парастеральных лимфатических узлов в зависимости от иммуногистохимического подтипа опухоли молочной железы (рисунок 3.4). Из 24 (100%) больных, метастазы чаще всего выявлены у пациентов с базальноподобным (тройным негативным) типом 9 (37,5%), люминальным В (HER2+) – 8 (33,3%), люминальным В (HER2-) – 5 (20,8%), и в единичных случаях при люминальном типе А – 1 (4,2%) и нелюминальном типе – 1 (4,2%) (Рисунок 3.4.).

Практически аналогичные данные получены и для лимфатических узлов с реактивной гиперплазией, и не отмечено статистически значимых различий по частоте поражения в зависимости от иммуногистохимического типа опухоли молочной железы. Только для базальноподобного типа РМЖ отмечается статистически значимая разность при специфическом характере поражения ( $p < 0.005$ ).



**Рисунок 3.4** – Частота поражения парастеральных лимфатических узлов в зависимости от морфологических характеристик лимфатических узлов и подтипа опухоли молочной железы

Однако если провести сравнительный анализ количества пациентов с метастазами к общему количеству пациентов с каждым подтипом РМЖ, получают следующие данные. Наибольший процент метастатического поражения – 33,3%, отмечается у пациенток с тройным негативным РМЖ, и встречается практически у каждой третьей пациентки, далее следуют пациенты с люминальным В (HER2+) типом РМЖ, и частота специфического поражения составляет 20%, что соответствует каждой пятой заболевшей женщине, у больных люминальным В (HER2–), метастазы встречаются в 11,6% случаев, и значительно реже у пациентов с люминальным типом А – 4,0% и при нелюминальном типе (HER2+) – 6,7%.

Проведя статистический анализ полученных данных, рассчитаны следующие показатели информативности ультразвуковой диагностики в режиме серошкального отображения, дополненной режимом ЦДК. Чувствительность, специфичность, и точность составили 95.8%, 88.9% и 92.2% соответственно.

Ультразвуковая диагностика в режиме серошкального отображения, совмещенная с режимом ЦДК, позволяет провести оценку состояния

лимфатических узлов парастернальной области, позволяя оценить расположение, форму, размер, сохранность анатомической дифференцировки, оценить кровоснабжение лимфатического узла, и с высокими показателями информативности сделать вывод о характере поражения лимфатических узлов.

Тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗ–навигацией позволяет на догоспитальном этапе, безопасно, с минимальным травматическим воздействием, получить морфологический материал для последующей цитологической оценки.

### **3.2 Эластография и эластометрия в комплексной ультразвуковой диагностике метастазов в парастернальных лимфатических узлах**

Проведено сравнение результатов, полученных при ARFI эластометрии и эластографии выполненных всем пациентам (n=55) у которых визуализировались лимфатические узлы в парастернальной области. Пациенты были разделены по результатам анализа цитологического материала, полученного при ТИАБ, а также гистологического материала, полученного при проведении видеоторакоскопической лимфодиссекции на две группы: – первую группу (n=24) составили пациенты с метастатическим поражением, – вторую группу (n=31) пациенты с реактивной доброкачественной гиперплазией.

Для оценки показателей специфичности, чувствительности, точности, прогностичности положительного результата, прогностичности отрицательного результата для эластометрии, выполнен ROC–анализ данных с оценкой AUC (площадь под ROC–кривой). Дополнительно проведен анализ скорости распространения сдвиговой волны в лимфатических узлах и окружающих тканях.

Для лимфатических узлов с признаками реактивной гиперплазии средняя скорость распространения сдвиговой волны в л/узле составила  $2,14 \pm 0,77$  м/с, для лимфатических узлов с признаками специфического поражения средняя скорость распространения сдвиговой волны составила  $3,13 \pm 1,09$  м/с, для окружающих тканей средняя скорость распространения сдвиговой волны составила  $2,26 \pm 0,71$  м/с. Скорость распространения сдвиговой волны в лимфатических узлах с метастатическим поражением, была достоверно выше ( $p < 0.0001$ ), чем в лимфатических узлах с реактивной гиперплазией и в окружающих тканях. А

скорость распространения сдвиговой волны в окружающих тканях и в лимфатических узлах с реактивной гиперплазией, достоверно не отличалась ( $p < 0.0001$ ).

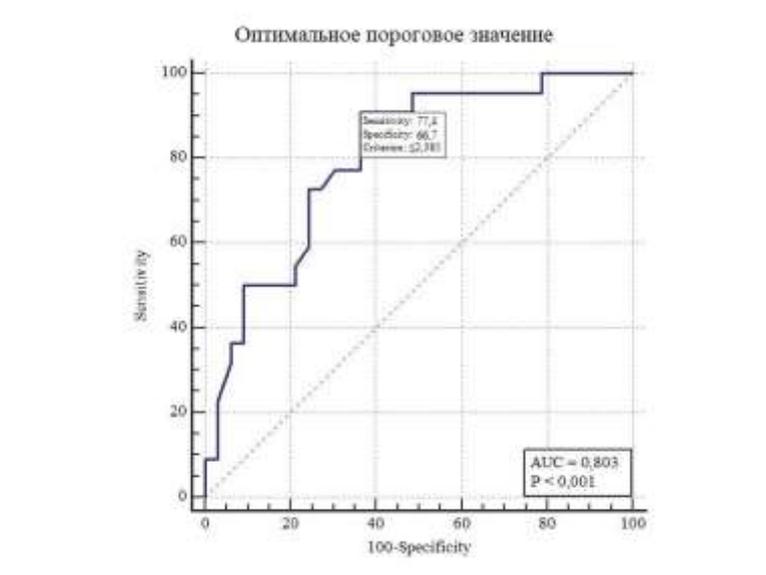
На рисунке 3.5 представлена ROC–кривая информативности скорости сдвиговой волны в лимфатических узлах, по данным которой было определено оптимальное пороговое значение скорости распространения сдвиговой волны  $> 2,385$  м/с, позволяющая оптимально разграничить характер поражения лимфатического узла (доброкачественные изменения или метастатическое поражение). При данном пороговом значении скорости распространения сдвиговой волны, показатели информативности эластометрии в диагностике метастазов в парастеральных лимфатических узлах составили:

Чувствительность – 77,4%;

Специфичность – 66,7%;

Прогностическая ценность положительного результата – 75,0%;

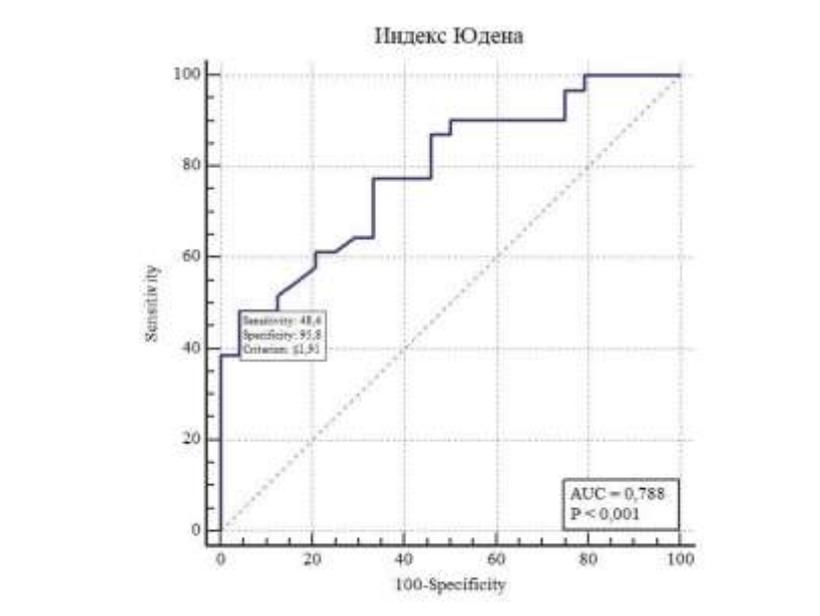
Прогностическая ценность отрицательного результата – 69,6%.



**Рисунок 3.5** – ROC–кривая информативности скорости сдвиговой волны. AUC – 0,803,  $p < 0,001$

Также вычислен индекс Юдена, показывающий вероятность принятия обоснованного решения, при котором пороговое значение СРСВ определено как 1,9 м/с, при этом чувствительность и специфичность составили 48,4% и 95,8%

соответственно. Прогностическая ценность положительного результата – 93,7%, прогностическая ценность отрицательного результата – 59,0%. Таким образом при понижении порогового значения скорости распространения сдвиговой волны до 1,9 м/с, по сравнению с оптимальным пороговым значением равным или большим 2,385 м/с, повышается специфичность методики, однако снижается чувствительность. Полученные данные наглядно отображены на рисунке 3.6 и в таблице 3.3.

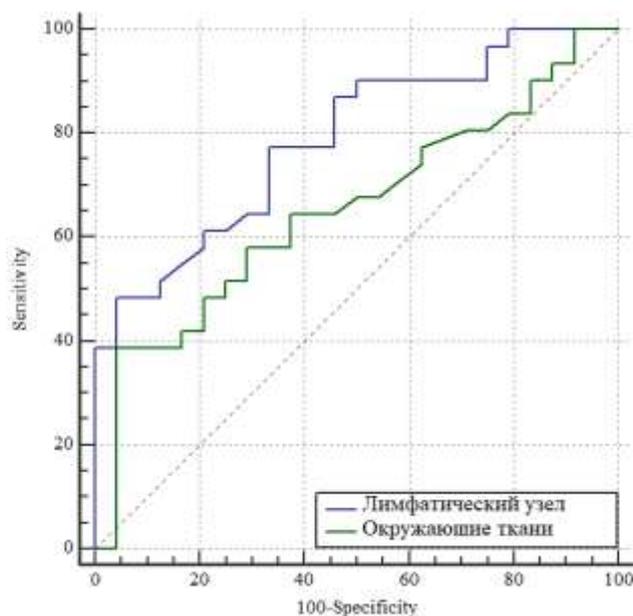


**Рисунок 3.6** – Индекс Юдена для скорости сдвиговой волны в лимфатических узлах. AUC – 0,788,  $p < 0,001$

**Таблица 3.3** – Зависимость информативности эластометрии от величины скорости сдвиговой волны в лимфатическом узле. Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, +PV – прогностическая ценность положительного результата, –PV – прогностическая ценность отрицательного результата

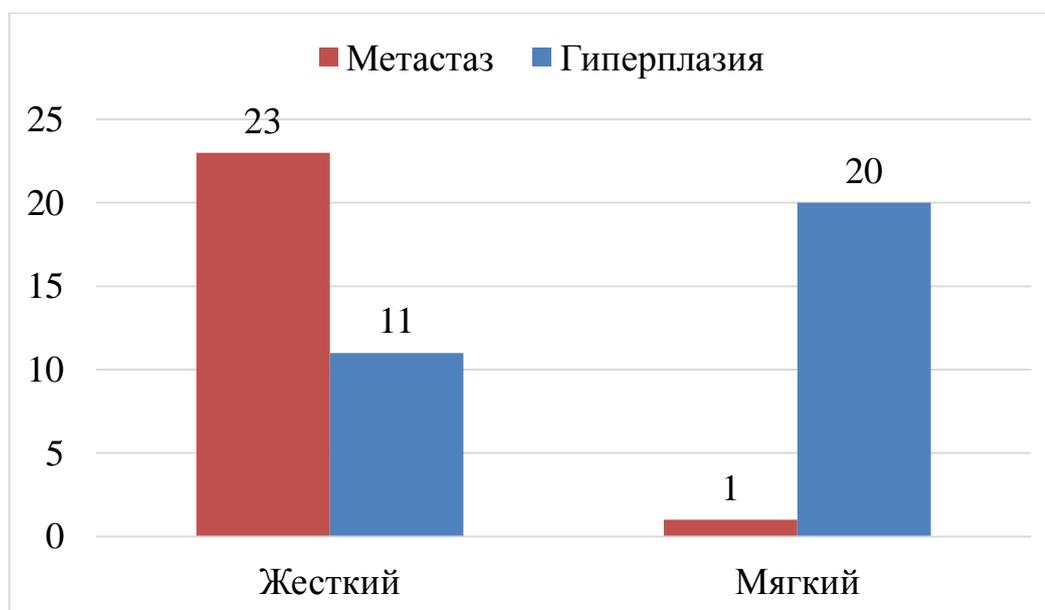
Criterion	Sensitivity	Specificity	+PV	–PV
≤1,8	41,94	95,83	92,9	56,1
≤1,9	48,39	95,83	93,7	59,0
≤1,97	48,39	91,67	88,2	57,9
≤2,36	74,19	66,67	74,2	66,7
≤2,385	77,42	66,67	75,0	69,6
≤2,5	77,42	62,50	72,7	68,2

Дополнительно проведен сравнительный анализ скорости распространения сдвиговой волны в окружающих тканях, относительно СРСВ в парастернальных лимфатических узлах, и достоверно установлено, что для лимфатических узлов с метастатическим поражением показатель СРСВ был выше в среднем на  $1,01 \pm 0,14$  м/с. Полученные данные отображены на ROC-кривой (Рисунок 3.7).



**Рисунок 3.7** – Скорость распространения сдвиговой волны в лимфатических узлах со специфическим поражением (синяя кривая) и в окружающих тканях (зеленая кривая),  $p < 0,08$

При оценке данных эластографии, лимфатические узлы разделены по консистенции на жесткие и мягкие (рисунок 3.8). Для лимфатических узлов со специфическим поражением чаще была характерна жесткая консистенция 23 (95,8%) и в одном случае мягкая 1 (4,2%). Для лимфатических узлов с реактивной гиперплазией в 11 (35,5%) случаях имел место жесткий тип эластограммы, а мягкая консистенция в 20 (64,5%) случаях. Полученные данные являются статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.8** – Распределение по данным эластографии

Показатели информативности эластографии в диагностике метастазов в парастернальных лимфатических узлах составили:

Чувствительность – 77,3%;

Специфичность – 69,7%;

Прогностическая ценность положительного результата – 63,0%;

Прогностическая ценность отрицательного результата – 82,1%.

Суммируя результаты применения всех ультразвуковых технологий, применённых в данном исследовании, показатели информативности сочетания В-режима сканирования, режима ЦДК, эластометрии и эластографии имеют следующие показатели:

Чувствительность – 95,8%;

Специфичность – 92,6%;

Точность – 94,1%.

Обобщая полученные данные можно сделать вывод о том, что стандартные методики ультразвукового исследования, которые в настоящее время имеются практически во всех УЗ-сканерах, позволяют с высокими показателями информативности судить о характере изменений в лимфатических узлах парастернальной области. При использовании дополнительных, современных

технологий, таких как эластография и эластометрия, удастся повысить информативность ультразвукового исследования.

## **ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНОЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ, И РЕЗУЛЬТАТАМИ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

### **4.1 Рентгеновская компьютерная томография в оценке состояния парастернальных лимфатических узлов**

Из 155 пациентов компьютерная томография выполнена 40 (25,8%) пациентам. С контрастным усилением выполнено 14 (35%) исследований.

Из 40 (100%) пациентов которым выполнено РКТ, у 6 (15%) пациентов выявлены увеличенные лимфатические узлы, у остальных 34 (85%) пациенток лимфатические узлы не выявлены. У пациенток 5 (12,5%) заподозрено специфическое поражение, в одном случае лимфатический узел по данным РКТ имел жировую плотность и был расценен как доброкачественный (Таблица 4.1).

Из первой группы пациенток (n=6) у которых лимфатические узлы выявлены при РКТ, по данным ультразвукового исследования, лимфатические узлы визуализировались в 5 (83,3%) наблюдениях, а у 1 (16,7%) пациентки лимфатический узел по данным УЗИ не выявлен. При ретроспективном анализе снимков компьютерной томографии отмечено, что данный лимфатический узел располагался за I ребром, и был не доступен для УЗ-визуализации из-за тени от ребра, имел небольшой размер 7x5 миллиметров, и по данным РКТ (шкала Хаунсфилда, HU) имел жировую плотность, что свидетельствует о его доброкачественном характере поражения. У 5 (83,3%) человек у которых по данным УЗИ визуализировались лимфатические узлы, выполнена ТИАБ, по данным которой во всех 5 случаях выявлено специфическое поражение выявленных лимфатических узлов. Из группы пациентов у которых по данным РКТ выявлены лимфатические узлы, в 4 (66,7%) случаях компьютерная томография выполнялась с контрастным усилением, по данным которой во всех случаях выявлено накопление контрастного препарата патологически изменённым лимфатическим узлом.

**Таблица 4.1** – Общее количество выявленных лимфатических узлов.

Методика	Лимфатические узлы (n=40)			
	Визуализировались		Не визуализировались	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
РКТ	6	15%	34	85%
УЗИ	15	37,5%	25	62,5%

Из второй группы пациенток (n=34) у которых лимфатические узлы по данным РКТ не были выявлены, по данным ультразвукового исследования, л/узлы визуализировались у 10 (29,4%) пациенток, а у 24 (70,6%) лимфатические узлы по данным УЗИ не выявлены.

Из 10 человек у которых по данным УЗИ визуализировались увеличенные лимфатические узлы, ТИАБ выполнена 8 (80%) пациенткам, а у 2 (20%) пациенток ТИАБ не проводилась, так как по данным УЗИ имели место все признаки реактивной гиперплазии. По результатам ТИАБ из 8 (100%) лимфатических узлов, в 1 (12,5%) случае выявлено специфическое поражение, у 6 (75%) пациенток лимфатические узлы имели признаки реактивной гиперплазии, а в 1 (12,5%) материал по данным ТИАБ не был получен, однако в последующем пациентке выполнена видеоторакоскопическая лимфодиссекция, по результатам которой имело место реактивная гиперплазия.

Показатели информативности РКТ в оценке состояния парастеральных лимфатических узлов составили:

Чувствительность – 80%;

Специфичность – 100%;

Точность – 91,7%.

#### **4.2 Магнитно–резонансная томография с контрастным усилением в оценке состояния парастернальных лимфатических узлов**

Из всех 155 пациентов, 22 (14,2%) выполнена магнитно–резонансная томография по данным которой у 8 пациенток выявлены увеличенные лимфатические узлы, у 14 лимфатические узлы не обнаружены.

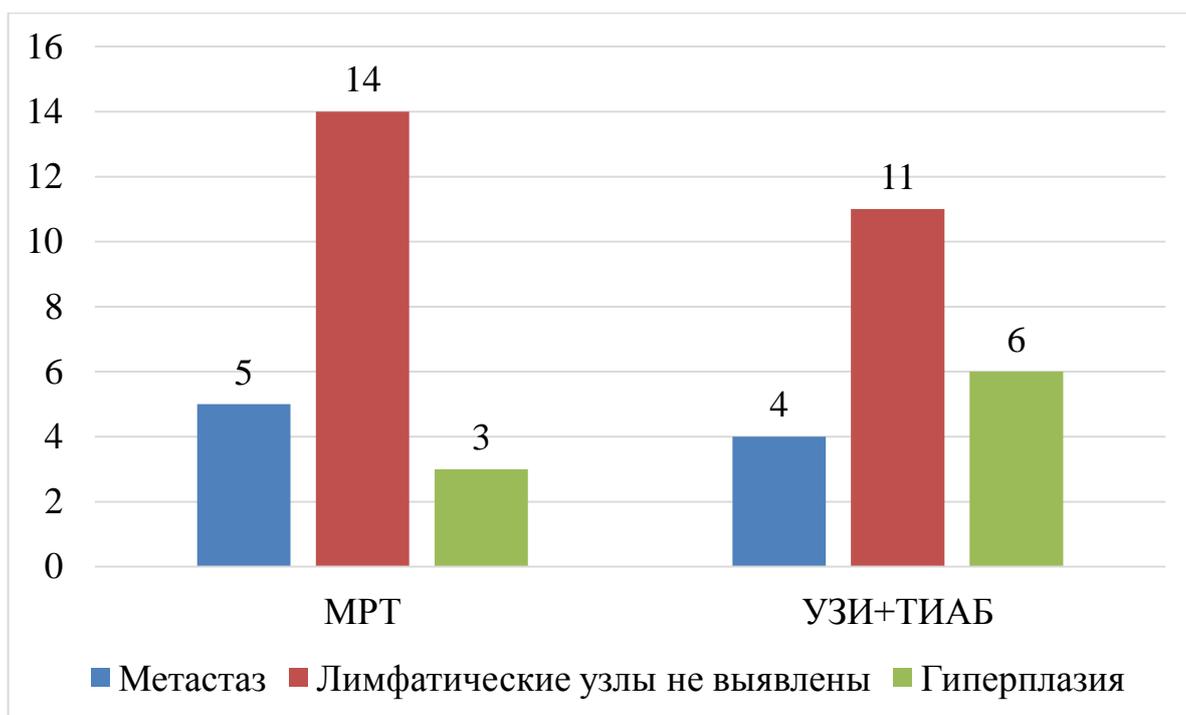
Из 8 (100%) пациентов у которых по данным МРТ выявлены увеличенные лимфатические узлы, в 5 (62,5%) случаях отмечалось накопление контрастного препарата, а данные лимфатические узлы расценены как подозрительные на вторичное поражение. У 3 (37,5%) пациенток из данной группы лимфатические узлы расценены как проявление реактивной гиперплазии.

При анализе расположения по межреберьям одинаково часто лимфатические узлы визуализировались в I и II межреберьях, по 3 (37,5%) случая соответственно, и по 1 (12,5%) случаю в III и IV межреберьях.

По данным ультразвукового исследования, из первой группы пациентов у всех 8 человек при УЗИ визуализировались лимфатические узлы. Распределение по межреберьям было аналогично данным МРТ в I и II межреберьях, по 3 (37,5%) случая соответственно, и по 1 (12,5%) случаю в III и IV межреберьях.

7 (87,5%) пациентам из первой группы выполнена ТИАБ, по результатам которой в 4 (50%) случаях имело место специфическое поражение, а у 3 пациенток (37,5%) выявлены признаки реактивной гиперплазии. В одном случае ТИАБ не проводилось, так как лимфатический узел по данным УЗИ имел все признаки доброкачественной гиперплазии, по данным МРТ и КТ накопления контрастного препарата не выявлено.

При анализе второй группы пациентов (n=14), у которых по данным МРТ лимфатические узлы не визуализировались, по данным УЗИ у 3 (21,4%) пациентов выявлены увеличенные лимфатические узлы, по результатам цитологии у которых имело место реактивная гиперплазия, а у 11 (78,6%) лимфатическое узлы не визуализировались (Рисунок 4.1).



**Рисунок 4.1** – Сравнительный анализ МРТ и сочетания данных УЗИ дополненных ТИАБ

Средний продольный размер по МРТ выявленных лимфатических узлов составил  $8,25 \pm 1,7$  миллиметров, средний передне-задний размер составил  $6,5 \pm 1,2$  миллиметров. Средний продольный размер лимфатических узлов по данным УЗИ составил  $7,75 \pm 2,4$  миллиметров, средний передне-задний размер составил  $5,9 \pm 1,8$  миллиметров. Статистически достоверных различий в размерах лимфатических узлов по данным УЗИ и МРТ не выявлено.

Показатели информативности МРТ в оценке состояния парастеральных лимфатических узлов составили:

Чувствительность – 100%;

Специфичность – 92,8%;

Точность – 95,4%.

### **4.3 Позитронно–эмиссионная компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой $^{18}\text{F}$ –ФДГ в комплексной оценке состояния парастернальных лимфатических узлов**

Небольшой группе пациентов, состоящей из 15 (9,7%) человек выполнена ПЭТ–КТ с  $^{18}\text{F}$ –ФДГ, из которых группа до лечения составила 7 человек, а группа пациентов, находящихся на динамическом контроле включала 8 человек.

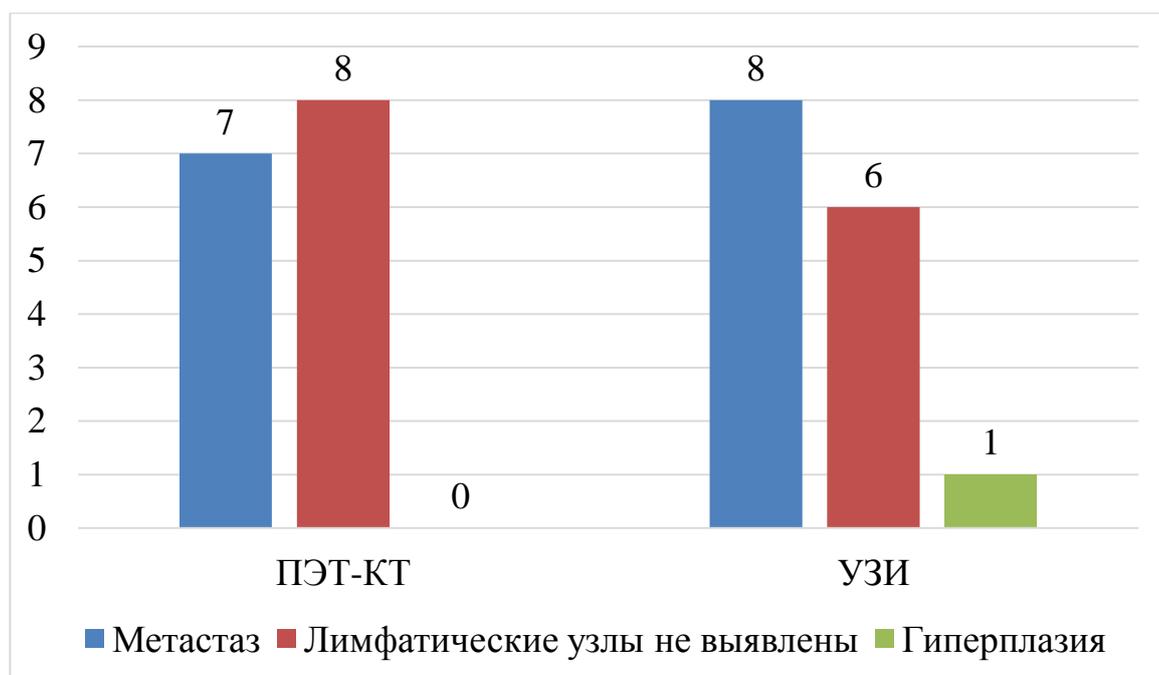
Повышенное накопление радиофармпрепарата в первой группе (до лечения) пациенток отмечалось у 2 (13,3%) пациенток, во второй группе у 5 (33,3%) пациенток. Всего по данным ПЭТ–КТ выявлено 7 (46,6%) пациенток с патологическим накоплением РФП в лимфатическом узле парастернальной области.

По локализации лимфатические узлы визуализировались в первом и третьем межреберьях по два случая, и в третьем межреберье три случая.

Средний продольный размер выявленных лимфатических узлов составил  $16,8 \pm 7,5$  мм, средний передне-задний размер составил  $17,0 \pm 8,8$  мм. Среднее значение  $\text{maxSUV}$  составило  $8,9 \pm 5,8$ .

По данным УЗИ средний продольный размер выявленных лимфатических узлов составил  $18,6 \pm 8,4$  мм, средний передне-задний размер составил  $15,3 \pm 6,7$  мм. Среднее значение СРПВ в лимфатическом узле  $3,36 \pm 1,33$  м/с, в окружающих тканях  $2,07 \pm 0,31$  м/с, что соответствует среднестатистическим показателям, полученным при анализе вышеописанных групп.

Всем пациентам наряду с ПЭТ–КТ выполнено ультразвуковое исследование по данным которого парастернальные лимфатические узлы выявлены у 9 (60%) пациентов, из которых по данным цитологического исследования у 8 (88,9%) выявлено специфическое поражение и в единичном случае (11,1%) имела место реактивная гиперплазия л/узла, полученные данные представлены на рисунке 4.2.



**Рисунок 4.2** – Морфологические характеристики выявленных лимфатических узлов

При последующем анализе данных обнаружено, что выявленный при ультразвуковом исследовании лимфатический узел и не визуализируемый при ПЭТ–КТ имел небольшие размеры – 6х5 мм. Вероятно, по причине малого размера, в этом лимфатическом узле отсутствовали признаки патологического накопления РФП, или данный лимфатический узел появился за период от момента проведения ПЭТ–КТ до момента проведения ультразвукового исследования.

Показатели информативности ПЭТ–КТ в оценке состояния парастеральных лимфатических узлов составили:

Чувствительность – 100 %;

Специфичность – 87,5 %;

Точность – 93,3 %.

#### **4.4 Видеоторакоскопическая лимфодиссекция в комплексном лечении больных раком молочной железы**

Небольшой группе пациентов 11 (7,1%) с лечебно–диагностической целью, выполнена видеоторакоскопическая лимфодиссекция, независимо от данных

ультразвукового исследования. По результатам которой у 4 (36,4%) пациентов подтверждено специфическое поражение парастерального лимфатического коллектора, у остальных 7 (63,6%) пациентов при гистологическом исследовании удалённого материала, признаков метастатического поражения лимфатических узлов не выявлено. По данным ультразвукового исследования, лимфатические узлы визуализировались у 4 пациентов со специфическим поражением и у 5 пациентов с реактивной гиперплазией, у 2 пациентов из второй группы лимфатические узлы не были выявлены при УЗИ.

Двум пациентам из первой группы выполнено МРТ с в/в контрастированием, которое подтвердило наличие специфического поражения лимфатических узлов, одному из пациентов выполнена компьютерная томография с в/в контрастированием, при котором так же выявлены признаки специфического поражения и одной пациентке выполнена ПЭТ–КТ, где также отмечены признаки специфического поражения парастерального лимфатического узла.

Из второй группы пациентов, в единичных случаях выполнены дополнительные методы исследования (МРТ, РКТ и ПЭТ–КТ), при анализе которых данных за специфическое поражение не получено.

При анализе ультразвуковой картины отмечено, что для лимфатических узлов со специфическим поражением в 3 (75%) случаях характерна была округлая форма, и один лимфатический узел имел неправильную форму. Кровоток кодировался в 3 (75%) случаях. По данным эластографии все 4 (100%) лимфатических узла имели жесткую консистенцию. Во всех случаях отмечалось нарушение дифференцировки на анатомические структуры.

Для лимфатических узлов с реактивной гиперплазией в 4 (80%) случаях характерна была плоская форма, и один лимфатический узел (20%) имел округлую форму. Кровоток не кодировался во всех 5 (100%) случаях. По данным эластографии 4 (80%) лимфатических узла имели мягкую консистенцию, и в одном случае жесткую. Анатомическая дифференцировка была сохранена у 4

(80%) л/узлов и у одной (20%) пациентки отмечалось нарушение дифференцировки коркового слоя и ворот лимфатического узла (Таблица 4.3).

**Таблица 4.3** – Характеристики лимфатических узлов, в зависимости от морфологических данных

		Метастатическое поражение (n=4)	Реактивная гиперплазия (n=5)
Форма	Круглая	3 (75%)	1 (20%)
	Плоская	0	4 (80%)
	Неправильная	1 (25%)	0
Консистенция при эластографии	Жесткая	4 (100%)	1 (20%)
	Мягкая	0	4 (80%)
Кровоток в режиме ЦДК	Кодируется	3 (75%)	0
	Не кодируется	1 (25%)	5 (100%)
Анатомическая дифференцировка	Сохранена	0	4 (80%)
	Нарушена	4 (100%)	1 (20%)

Информативность видеоторакоскопической лимфодиссекции составила:

Чувствительность – 100%;

Специфичность – 100%;

Точность – 100%.

Подводя итоги сравнительного анализа лучевых методов диагностики, можно сделать вывод, что использующиеся на данный момент технологии, практически не уступают друг другу в показателях информативности, и могут успешно применяться для оценки парастернальной области. Каждая из методик имеет, как свои преимущества, так и недостатки, которые должны обязательно учитываться при выборе тактики дообследования у пациентов этой категории. Конечно, наибольшие показатели информативности (специфичность, чувствительность и точность – 100%) имеют методики хирургического лечения и диагностики, но они, во-первых, не могут применяться на догоспитальном этапе, сопряжены с высокой травмой и требуют проведения анестезиологического

пособия. И, по нашему мнению, должны применяться как этап лечебного воздействия, при доказанном специфическом поражении парастерального лимфатического коллектора.

Ультразвуковая диагностика практически лишена недостатков других лучевых методик, таких как лучевая нагрузка, аллергические реакции на контрастные препараты, ограничение у пациентов с водителем ритма, с клаустрофобией. А по данным этого исследования показатели информативности УЗИ практически не отличаются от других лучевых методов. Конечно и ультразвуковая диагностика не лишена недостатков, однако ее применение для оценки состояния парастеральных лимфатических узлов, поможет врачам клинических специальностей правильно выбрать тактику лечения у пациентов с впервые выявленным РМЖ, а у пациентов, находящихся на динамическом контроле позволит вовремя вывить признаки прогрессирования заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В практической онкологии знания о путях лимфатического оттока от органов имеет очень важное лечебное и прогностическое значение. Поражение регионарных лимфатических коллекторов происходит при миграции клеток опухоли по организму, что говорит об распространении процесса за пределы первичного очага, а данный процесс именуется метастазированием. При запущенных состояниях отмечается поражение органов–мишеней, что говорит об отдаленном метастазировании и плохом прогнозе в выздоровлении пациента.

При оценке распространенности болезни в группе больных раком молочной железы, в большинстве случаев осматривают подмышечный (аксиллярный), подключичный и надключичный лимфатические коллекторы. А из алгоритма осмотра, у данной категории пациентов выпадает еще один важный путь регионарного лимфатического оттока – парастернальный лимфатический коллектор.

Данный путь метастазирования имеет ряд своих особенностей:

- недоступен для физикального обследования, пальпация этой области не информативна;
- при проведении маммографии данный коллектор, также не попадает в зону осмотра;
- поражение данного регионарного коллектора по данным различных авторов, происходит в 10–25% случаев;
- при вовлечении данного пути метастазирования, стадия заболевания увеличивается до IIIa, и требует изменения тактики лечения у пациентов с ранними формами РМЖ;
- лучевые методы диагностики, такие как МРТ, РКТ, ПЭТ–КТ, позволяющие осмотреть данную область, выполняются не всем пациентам;
- при поражении данной группы лимфатических узлов, лечение необходимо начинать с проведения неoadъювантной химиотерапии;
- при поражении данной группы лимфатических узлов, необходимо проведение лучевой терапии с захватом данного коллектора.

Учитывая вышеизложенное, необходим поиск методики осмотра парастеральных лимфатических узлов, позволяющей на догоспитальном этапе, с высокой информативностью оценить состояние данного лимфатического коллектора и выбрать оптимальный алгоритм лечения пациента. В качестве такой методики, было предложено использовать ультразвуковую диагностику, однако в литературе мало информации о воспроизводимости данной технологии, методологии ее выполнения, показателях информативности.

Цель исследования заключалась в улучшении диагностики метастатического поражения парастеральных лимфатических узлов у больных раком молочной железы.

Для достижения поставленной цели, были определены и решались следующие задачи: 1. Разработать методику ультразвуковой визуализации лимфатических узлов парастеральной области; 2. Определить возможности и значение эластометрии и эластографии в оценке состояния парастеральных лимфатических узлов; 3. С учетом анатомических особенностей, разработать методику тонкоигольной аспирационной биопсии парастеральных лимфатических узлов под контролем ультразвуковой визуализации; 4. Провести сравнительный анализ результатов УЗИ с данными РКТ, ПЭТ–КТ и МРТ; 5. Разработать методологический алгоритм визуализации и оценки парастерального лимфатического коллектора.

Для решения поставленных задач в рамках данного исследования было обследовано 155 пациенток с диагнозом рак молочной железы, из которых до лечения обследовано 114 (73,5%) пациенток, а находящихся на динамическом контроле после ранее проведенного лечения 41 (26,5%) пациентка. Средний возраст составил  $51,2 \pm 13,2$  лет. В группе пациенток до лечения уровень заболеваемости был практически одинаков во всех возрастных группах, а в группе пациентов, находящихся на динамическом контроле максимальный уровень заболеваемости, отмечался в возрастной группе 50–59 лет. У всех пациенток диагноз рак молочной железы верифицирован морфологически. Всем пациенткам, находящимся на обследовании до лечения, проведено

ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных зон лимфатического оттока, включая парастернальный лимфатический коллектор. В группе пациенток, находящихся на динамическом контроле выполнено ультразвуковое исследование области оперативного лечения, контралатеральной молочной железы, а также регионарных зон, включая парастернальную зону лимфатического оттока. Из всех пациенток наибольший удельный вес составили пациентки с I – 28 (18,1%) и II – 73 (47,1%) стадиями заболевания – 65,2%. Всем пациенткам выполнено иммуногистохимическое исследование опухоли молочной железы, наиболее часто встречаемым был люминальный В тип рака молочной железы, реже встречался базальноподобный (тройной негативный) и люминальный А тип РМЖ, и реже всех выявлен не люминальный HER2+, что соответствует среднестатистическим данным. Одинаково часто опухолевое поражение встречалось в обеих молочных железах: правая 78(50,3%), левая 76(49,0%), билатеральное поражение выявлено у одной пациентки (0,7%). В исследование были включены женщины с локализацией опухоли в центральных отделах или медиальных квадрантах молочной железы.

При проведении ультразвукового исследования парастернальной области оценивались следующие параметры лимфатических узлов: 1. Количество; 2. Локализация; 3. Продольный и передне-задний размер; 4. Форма лимфатического узла (округлая, плоская, неправильная); 5. В режиме цветового доплеровского кодирования оценивалось наличие кровотока; 6. В режиме эластографии оценивалась жесткость лимфатического узла; 7. В режиме эластометрии оценивалась скорость распространения сдвиговой волны в лимфатическом узле в м/с; 8. Оценивалась сохранность анатомической дифференцировки лимфатического узла.

По данным ультразвукового обследования пациенты были разделены на три подгруппы. У первой подгруппы пациентов, по данным УЗИ лимфатические узлы в парастернальной области не визуализировались – 100 (64,5%). Во второй подгруппе лимфатические узлы визуализировались, но имели все признаки доброкачественного характера – 4 (2,6%). В третью подгруппу включены

пациенты, у которых по данным УЗИ выявлен один или сочетание признаков специфического поражения – 51 (32,9%). Всем пациентам третьей подгруппы выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия.

При сравнительном анализе характеристик лимфатических узлов с и без метастатического поражения, было отмечено, что для лимфатических узлов с реактивной доброкачественной гиперплазией (n=31) наиболее часто была характерна плоская форма 23 (74,2%), кровоток в режиме ЦДК не кодировался 23 (74,2%), при оценке структуры лимфатического узла, анатомическая дифференцировка была сохранена в 24 (77,4%) случаях. Для лимфатических узлов с метастатическим поражением, были получены характеристики, отличные от вышеописанных. Так для метастазов наиболее часто была характерна округлая или неправильная форма 23 (95,8%), кровоток в режиме ЦДК кодировался в 12 (50%) л/узлах, анатомическая дифференцировка была нарушена в 22 (91,7%) случаях. Чувствительность, специфичность, и точность для сочетания В-режима отображения и ЦДК составили 95.8%, 88.9% и 92.2% соответственно.

Так же дополнительно в исследовании проведен анализ жёсткости тканей парастеральной области. Оценка жесткости проводилась методикой ARFI, реализованной в ультразвуковом сканере Siemens Acuson S2000. Производилась визуальная оценка жесткости ткани методикой эластографии и были выделены два типа эластограмм: жесткая и мягкая, в зависимости от преобладания цветовой гаммы, а также использовалась количественная оценка жесткости методикой эластометрии, которая позволили измерить скорость распространения сдвиговой волны в лимфатическом узле и в окружающих тканях. По данным эластометрии средняя скорость распространения сдвиговой волны в лимфатических узлах с метастатическим поражением составила  $3,13 \pm 1,09$  м/с, в режиме эластографии наиболее часто л/узлы имели жесткую консистенцию 22 (91,7%). Для лимфатических узлов с реактивной гиперплазией средняя скорость распространения сдвиговой волны составила  $2,14 \pm 0,77$  м/с, в режиме эластографии наиболее часто л/узлы имели мягкую консистенцию 20 (64,5%). Для окружающих тканей средняя СРСВ составила  $2,26 \pm 0,71$  м/с. Скорость

распространения сдвиговой волны в лимфатических узлах с метастатическим поражением, была достоверно выше ( $p < 0.0001$ ), чем в лимфатических узлах с реактивной гиперплазией и в окружающих тканях. А скорость распространения сдвиговой волны в окружающих тканях и в лимфатических узлах с реактивной гиперплазией, достоверно не отличалась, и полученные данные были практически сопоставимы ( $p < 0.0001$ ).

Дополнительно проведен ROC–анализ информативности скорости сдвиговой волны в лимфатических узлах, по данным которой было определено оптимальное пороговое значение скорости распространения сдвиговой волны  $> 2,385$  м/с, позволяющее оптимально разграничить характер поражения лимфатического узла (доброкачественные изменения или метастатическое поражение). При данном пороговом значении скорости распространения сдвиговой волны, показатели информативности эластометрии в диагностике метастазов в парастеральных лимфатических узлах составили: чувствительность – 77,4%, специфичность – 66,7%, прогностическая ценность положительного результата – 75,0%, прогностическая ценность отрицательного результата – 69,6%.

Показатели информативности эластографии в диагностике метастазов в парастеральных лимфатических узлах составили: чувствительность – 77,3%, специфичность – 69,7%, прогностическая ценность положительного результата – 63,0%, прогностическая ценность отрицательного результата – 82,1%.

Суммируя результаты применения всех ультразвуковых технологий, применённых в данном исследовании, показатели информативности сочетания В–режима сканирования, ЦДК, эластометрии и эластографии имеют следующие показатели:

Чувствительность – 95,8%;

Специфичность – 92,6%;

Точность – 94,1%.

Наибольший процент метастатического поражения – 33,3%, отмечен у пациенток с базальноподобным (тройным негативным) РМЖ, и встречается практически у каждой третьей пациентки, далее следуют пациенты с

люминальным В (HER2+) типом МРЖ, частота специфического поражения в этой группе составила 20%, что соответствует каждой пятой заболевшей женщине, у больных люминальным В (HER2-), метастазы выявлены у 11,6% пациентов, и реже метастазы встречались у пациентов с люминальным типом А – 4,0% и при нелюминальном типом (HER2++) – 6,7%.

Также части пациенток выполнены дополнительные лучевые методы диагностики. Магнитно-резонансная томография – 22 (14,2%), рентгеновская компьютерная томография – 40 (25,8%), позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией – 15 (9,7%). На основании полученных данных был проведен сравнительный анализ результатов УЗИ, ТИАБ и других методов лучевой диагностики.

По данным РКТ, из 40 (100%) пациенток, у 6 (15%) выявлены увеличенные лимфатические узлы, у остальных 34 (85%) пациенток лимфатические узлы не визуализировались. У 5 заподозрено специфическое поражение, в одном случае лимфатический узел по данным РКТ имел жировую плотность и был расценен как гиперплазированный. Метастаз подтвержден у 4 пациенток, 1 случай расценён как ложноположительный. Показатели информативности РКТ в оценке состояния парастеральных лимфатических узлов: чувствительность – 80%; специфичность – 100%; точность – 91,7%.

По данным МРТ, из 22 пациенток у 8 выявлены увеличенные лимфатические узлы, в 5 (62,5%) случаях отмечалось накопление контрастного препарата, а данные лимфатические узлы расценены как подозрительные на специфическое поражение. В остальных 14 наблюдениях лимфатические узлы не обнаружены. 7 (87,5%) пациенткам из первой группы выполнена ТИАБ, по результатам которой в 4 (50%) случаях имело место специфическое поражение, а у 3 пациенток (37,5%) выявлены признаки реактивной гиперплазии. В одном случае ТИАБ не проводилось, так как лимфатический узел по данным УЗИ имел все признаки доброкачественной гиперплазии, по данным МРТ и КТ накопления контрастного препарата не выявлено. Показатели информативности МРТ в оценке

состояния парастеральных лимфатических узлов составили: чувствительность – 100%; специфичность – 92,8%; точность – 95,4%.

Небольшой группе пациентов – 15 (9,7%) человек выполнена ПЭТ–КТ с 18F–ФДГ. Всего по данным ПЭТ–КТ выявлено 7 (46,6%) пациенток с патологическим накоплением РФП в лимфатическом узле парастеральной области. Всем пациентам наряду с ПЭТ–КТ выполнено ультразвуковое исследование по данным которого парастеральные лимфатические узлы выявлены у 9 (60%) пациенток, из которых по данным цитологического исследования у 8 (88,9%) выявлено специфическое поражение и в единичном случае (11,1%) имела место реактивная гиперплазия л/узла. При последующем анализе данных обнаружено, что выявленный при ультразвуковом исследовании лимфатический узел со специфическим характером поражения и не визуализируемый при ПЭТ–КТ имел небольшие размеры – 6x5 мм. Вероятно, по причине малого размера, в этом лимфатическом узле отсутствовали признаки патологического накопления РФП, или данный лимфатический узел появился за период от момента проведения ПЭТ–КТ до момента проведения ультразвукового исследования. Показатели информативности ПЭТ–КТ в оценке состояния парастеральных лимфатических узлов: чувствительность – 100 %; специфичность – 87,5 %; точность – 93,3 %.

11 (7,1%) пациенткам с лечебно–диагностической целью, выполнена видеоторакоскопическая лимфодиссекция. По результатам которой у 4 (36,4%) пациентов подтверждено специфическое поражение парастерального лимфатического коллектора, у остальных 7 (63,6%) пациентов при гистологическом исследовании удалённого материала, признаков метастатического поражения лимфатических узлов не выявлено. По данным ультразвукового исследования, лимфатические узлы визуализировались у 4 пациентов со специфическим поражением и у 5 пациентов с реактивной гиперплазией, у 2 пациентов из второй группы лимфатические узлы не были выявлены по данным УЗИ. Двум пациентам из первой группы выполнено МРТ с в/в контрастированием, которое подтвердило наличие специфического поражения

лимфатических узлов, одному из пациентов выполнена компьютерная томография с в/в контрастированием, при котором так же выявлены признаки специфического поражения и одной пациентке выполнена ПЭТ–КТ, где также отмечены признаки специфического поражения парастерального лимфатического узла. Из второй группы пациентов, в единичных случаях выполнены дополнительные методы исследования (МРТ, РКТ и ПЭТ–КТ), при анализе которых данных за специфическое поражение не получено. Информативность видеоторакоскопической лимфодиссекции составила: чувствительность – 100%; специфичность – 100%; точность – 100%.

В сравнении с данными других методов лучевой диагностики, ультразвуковая визуализация не уступает в показателях информативности, и по праву может использоваться наряду с такими методиками, как МРТ, РКТ и ПЭТ/КТ, или дополнять данные технологии. Ультразвуковое исследование имеет ряд преимуществ перед другими технологиями лучевой диагностики:

- широкое распространение ультразвукового оборудования в сети лечебных учреждений;
- отсутствие лучевой нагрузки;
- отсутствие противопоказаний для исследования;
- возможность выполнения интервенционных вмешательств под контролем УЗИ.

Но, как и любая другая методика, имеет ряд своих недостатков:

- данная технология является оператор–зависимой, и информативность исследования напрямую зависит от опыта и квалификации специалиста;
- большое количество моделей ультразвуковых сканеров, с различным количеством дополнительных методик сканирования и с различной степенью качества визуализации;
- отсутствие единой, стандартизированной методики проведения ультразвукового исследования;

– трактовка одного и того же состояния, зачастую различная у разных специалистов, в следствие отсутствия стандарта описания и обработки данных полученных при исследовании;

Актуальность данного исследования заслуживает отдельного внимания, так как увеличение количества ПЭТ–центров, напрямую увеличивает количество исследований у пациентов с опухолями молочной железы, а соответственно увеличится количество пациентов с диагностированным поражением парастеральных лимфатических узлов, требующих морфологической верификации. Одной из задач данного исследования явилась оценка возможности проведения тонкоигольной аспирационной биопсии у группы пациентов с подозрением на специфическое поражение, которая успешно отработана и имеет высокие показатели точности. По результатам исследования можно сделать вывод о том, что ультразвуковые технологии отображения позволяют в минимальные сроки, с минимальным травматическим воздействием, безопасно выполнить забор материала для последующего морфологического исследования.



## ВЫВОДЫ

1. Разработана методика ультразвуковой визуализации лимфатических узлов парастеральной области в В–режиме. Информативность УЗИ в В–режиме составила: Чувствительность – 95,8%, специфичность – 88,9%, точность – 92,2%.

2. Определено оптимальное пороговое значение СРСВ, которое составило 1.9 м/с. Комплексное УЗ–исследование, включающее в себя В–режим, режим ЦДК, эластографию и эластометрию, повышает информативность мультипараметрического ультразвукового исследования: чувствительность – 95,8%, специфичность – 92,6%, точность – 94,1%.

3. С учетом анатомических особенностей данного лимфатического коллектора разработана и внедрена методика тонкоигольной аспирационной биопсии. Точность ТИАБ составила – 96,1 %.

4. Сравнительный анализ различных методик лучевой диагностики (МРТ, РКТ и ПЭТ–КТ) не показал значимых преимуществ перед мультипараметрическим УЗИ. Чувствительность МРТ – 100%, специфичность – 92,8%, точность – 95,4%. Чувствительность РКТ– 80%, специфичность – 100%, точность – 91,7%. Чувствительность ПЭТ–КТ– 100%, специфичность – 87,5%, точность – 93,3%.

5. Разработан алгоритм ультразвуковой визуализации парастерального лимфатического коллектора. Показано, что использование алгоритма изменило стадию заболевания у 6% пациенток.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для уточнения стадии рака молочной железы и выработки оптимальной тактики лечения, всем пациентам показано выполнение УЗИ-исследование парастернального лимфоколлектора.

2. Пациенткам, находящимся на динамическом контроле после ранее проведенного комплексного лечения, также показано выполнение УЗИ парастернальной группы лимфатических узлов.

3. Определение состояния парастернальных лимфатических узлов возможно в стандартном режиме визуализации (В-режим), а также с использованием дополнительных методик, таких как ЦДК, эластометрия и эластография.

4. ТИАБ показана при выявлении одного или сочетании нескольких признаков метастатического поражения лимфатических узлов.

5. При увеличении СРСВ по данным эластометрии в лимфатическом узле выше 1,9 м/с, показано проведение ТИАБ.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ПЖК – подкожно–жировая клетчатка
- РМЖ – рак молочной железы
- ТИАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
- МРТ – магнитно–резонансная томография
- РКТ – рентгеновская компьютерная томография
- ПЭТ–КТ – позитронно–эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- СРСВ – скорость распространения сдвиговой волны
- ARFI – acoustic radiation force impulse
- 18F–ФДГ – фтордезоксиглюкоза, 18 F
- SUV – standardized uptake value (стандартизированный уровень накопления)
- Sensitivity – чувствительность
- Specificity – специфичность
- +PV – прогностическая ценность положительного результата
- PV – прогностическая ценность отрицательного результата
- РЭ – рецепторы эстрогенов
- РП – рецепторы прогестерона
- ММГ – маммография
- ЦДК – цветное доплеровское кодирование

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 249 с.
2. Ozdemir, H. Parasternal sonography of the internal mammary lymphatics in breast cancer: CT correlation / H. Ozdemir, S. Atilla, E.T. Ilgit, S. Işik. // *European Journal Radiology*. – 1995, – № 7, P. – 114.
3. Scatarige, J.C. Parasternal sonography of the internal mammary vessels: technique, normal anatomy, and lymphadenopathy / J.C. Scatarige, U.M. Hamper, S. Sheth, H.A. Allen. // *Radiology*. – 1989, – № 7, P. – 453.
4. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований 2014 год / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – Москва, Издательская группа РОНЦ, 2014 – 226 с.
5. James, D. TNM Classification of Malignant Tumors, 8th Edition / James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind // Wiley–Blackwell. January – 2017. P. – 272.
6. Gradishar, W.J. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018 / W.J. Gradishar, B.O. Anderson, R. Balassanian // *J Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2018. – P. 325.
7. Козлов, В.И. Анатомия лимфоидной системы и путей оттока лимфы / В.И. Козлов, И.Л. Кривский. — Москва: РУДН, 2005. — 56 с.
8. Сапин, М.Р. Внеорганные пути транспорта лимфы / М.Р. Сапин, Э.Н. Борзяк. — Москва: Медицина, – 1982. – 264 с.
9. Soerensen, B. Recherches sur la localisation des glandes lymphatiques parasternales par rapport aux espaces intercostaux / B. Soerensen // *Journal Intern. Chir.* – 1951. – Т. 11. – P. 501–509.
10. Turner–Warwick, R. The lymphatic of the breast // *Brit. J. Surg.* – 1959. – Vol. 56, № 200. – P. 574–582.

11. Шалина, Т.И. Учебно–методическое пособие «Лимфатическая и иммунная системы» / Т.И. Шалина, Л.А. Петрова, г. Москва. 2015. – 28 с.
12. Margottini, M. Отдаленные результаты расширенной радикальной мастэктомии / M. Margottini, G. Jacobelli, M. Cau // VIII Международный противораковый конгресс. Москва 22–28 июля. Труды.– 1962. – Т. 1, – С. 65.
13. Handley, R.S. The internal of mammary lymph chain in carcinoma of the breast / R.S. Handley, A.C. Trackray // Lancet. – 1949. – V. 2. – P. 276–278.
14. Наркевич, Ф.В. Роль расширенной мастэктомии в лечении рака медиальной половины и центра молочной железы // Сб. научн. трудов: Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. Минск, 1970. – Т. 2. – С. 256–258.
15. Холдин, С.А. Сравнительная оценка оперативно–лучевых методов лечения рака молочной железы / С.А. Холдин // Труды института онкологии АМН СССР: Вопросы онкологии. – Л., 1953. – Т. 6. – С. 184–201.
16. Баженова, А.П. Выбор объема хирургического вмешательства при раке молочной железы / А.П. Баженова // Хирургия. – 1978. – №6. – С. 136–141.
17. Баженова, А.П. Радикальная мастэктомия с парастеральной лимфаденэктомией при раке молочной железы. //Диагностика и лечение рака молочной железы: Сб. статей МНИОИ им. П.А. Герцена.– М., 1985.– С. 149–153.
18. Баженова, А.П. Рентгено–анатомические параллели при изучении парастеральных метастазов рака молочной железы / А.П. Баженова, С.Я. Мarmorштейн, Ю.И. Едемский. // Материалы XXV научной сессии МНИОИ им. П.А.Герцена. – М., 1967. – С. 171–173.
19. Баженова, А.П. Рак молочной железы / А.П. Баженова, Л.Д. Островцев, Г.Н. Хаханишвили. // – М.: Медицина, 1985. – С. 26–32.
20. Петровский, А.В. Значение открытой биопсии парастеральных лимфатических узлов в диагностике и выработке тактики лечения рака молочной железы: дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.14 – Онкология, 14.00.19 – Лучевая диагностика, лучевая терапия. Петровский Александр Валерьевич – М., 2003 г. – 115 с.

21. Коваленко, В.Л. Опыт видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекции при раке молочной железы / В.Л. Коваленко, М.Ф. Мусафиров, Р.В. Бурлаченко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014 г. – С. 28–29.

22. Уйманов, В.А. Хирургические методики морфологической оценки состояния парастерального лимфатического коллектора в составе органосохраняющего лечения больных раком молочной железы / В.А. Уйманов, М.И. Нечушкин, А.В. Триголосов, А.В. Петровский, Я.В. Вишневская, А.А. Зайцева // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2012. – Т. 23, – № 3. – С. 29–34.

23. Лубоцкий, Д.Н. Средостение и заключенные в нем органы. // в кн. Основы топографической анатомии. – М., 1953. – С. 409–429.

24. Шведавченко, А.И. Анатомо–топографические особенности окологрудных лимфатических узлов с точки зрения методики их внутритканевого облучения / А.И. Шведавченко, М.И. Нечушкин // Республиканский сборник научных трудов: Вопросы эндокринологии. М., – 1983. – С. 165–169.

25. Наркевич, Ф.В. Роль расширенной мастэктомии в лечении рака медиальной половины и центра молочной железы // Сб. научн. трудов: Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. Минск, 1970. – Т. 2. – С. 256–258.

26. Сигал, Е.И. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия при раке молочной железы // Материалы I съезда онкологов стран СНГ. – М.: 1996. – С. 515–516.

27. Холдин, С.А. Расширенные радикальные операции при раке молочной железы / С.А. Холдин, Л.Ю. Дымарский // – Л. Медицина, – 1975. – 231 с.

28. Rossi, R. La Limfoscentigrafia mammaria interna con  $^{198}\text{Au}$ . Ricerca Sperimentale ed impiego clinica / R. Rossi, O. Ferri, G. Irvellini. // Arch. Ital. Chir. 1968. – V. 94. – № 1. – P. 33–51.

29. Гогоберидзе, Д.А. Выявление метастазов рака молочной железы в лимфатических узлах по данным не прямой лимфографии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Гогоберидзе Д.А. – Алма-Ата, 1980. – 18 с.
30. Корсунский, В.Н. Непрямая радиоизотопная лимфография парастеральных лимфатических узлов при раке молочной железы / В.Н. Корсунский, Ю.И. Едемский, Д.Р. Даничев, Л.Д. Островцев // Вопросы онкологии. – 1971. – Т. 7. – № 9. – С. 11–16.
31. Bombardieri, F. Studio immunoscintigrafico delle neoplasie maligne / F. Bombardieri, M. Gasparini, S. Massaron et al. // Argom. Oncol. – 1995. – V. 16. – P. 119–148.
32. Kareimo, A. Immunolymphoscintigraphy for the detection of lymph node metastases from breast cancer / A. Kareimo // Cancer Res. – 1989. – V. 49. – P. 1600–1608.
33. Fischgold, H.. Phlebographie venae mammaire par vole sternale / H. Fischgold, J. Ecoiffier // Presse med. – 1952. – Т. 60. – P. 599–601.
34. Дымарский, Л.Ю. Применение флебографии для диагностики метастазов рака молочной железы / Л.Ю. Дымарский, Д.Л. Клейман, Л.В. Михайлова // Вестник хирургии. – 1965. – № 5. – С. 28–32.
35. Павлов, А.С. Чрезгрудинная флебография при раке молочной железы / А.С. Павлов, В.С. Даценко // Вопросы онкологии. – 1971. – Т.7, № 9. – С. 16–20.
36. Суховеев, П.Н. Чрезгрудинная флебография при раке молочной железы / П.Н. Суховеев // Вестник хирургии. – 1966. – № 4. – С. 56–61.
37. Brehant, J. Transsternal internal mammary phlebography of intrathoracic adenopathies caused by cancer of the breast / J. Brehant, F. Pinet, R. Schemla, M. Tonati // Afr. Franc. Chir. – 1961. – Vol. 19. – P. 143–148.
38. Navalkha, P.L. Influence of transsternal phlebography on clinical staging of cancer breast / P.L. Navalkha, S.K. Chaturvedi // Indian J. Cancer. – 1980. – Vol. 14. – № 4. – P. 205–209.

39. Островцев, Л.Д. Сцинтиграфия парастеральных лимфатических узлов при раке молочной железы / Л.Д. Островцев, В.З. Агранат // Сов. мед. – 1983. – №12. – С. 22–25.
40. Шишмарева, Н.Ф. Компьютерная томография в диагностике и определении распространенности рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.19 / Шишмарева Н.Ф. М., – М., 1997. – 24 с.
41. Kinoshita, T. Evaluation of small internal mammary lymph node metastases in breast cancer by MRI / T. Kinoshita, K. Odagiri, K. Andoh, T. Doiuchi, K. Sugimura, S. Shiotani, T. Asaga // Radiat. Med. – 1999. – № 17. – P. 189–193.
42. Kim, S.H. Breast Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Internal Mammary Lymph Node Status in Breast Cancer / S.H. Kim // Journal Breast Cancer. – 2016. – №19 (2). – P. 191–198.
43. Kim, E.J. Diagnostic value of breast MRI for predicting metastatic axillary lymph nodes in breast cancer patients: diffusion-weighted MRI and conventional MRI / E.J. Kim, S.H. Kim, B.J. Kang, B.G. Choi, B.J. Song, J.J. Choi // Magnit Resonans Imaging. – 2014. – № 32. – P. 1230–1236.
44. He, N. A new, preoperative, MRI-based scoring system for diagnosing malignant axillary lymph nodes in women evaluated for breast cancer / N. He, C. Xie, W. Wei, C. Pan, W. Wang, N. Lv // European Journal Radiology. – 2012. – № 81. – P. 2602–2612.
45. Fornasa, F. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of axillary lymph nodes in patients with breast cancer / F. Fornasa, M.V. Nesoti, C. Bovo, M.G. Bonavina // Journal Magnetic Resonans Imaging. – 2012. – № 36. – P. 858–864.
46. An, Y.Y. Comparisons of positron emission tomography/computed tomography and ultrasound imaging for detection of internal mammary lymph node metastases in patients with breast cancer and pathologic correlation by ultrasound-guided biopsy procedures / Y.Y. An, S.H. Kim, B.J. Kang, A.W. Lee // J. Ultrasound Med. – 2015. – № 34. – P. 1385–1394.

47. Eubank, W.B. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer / W.B. Eubank, D.A. Mankoff. // *Journal Clinical Oncology*. – 2001. – №19. – P. 3516–3523.
48. Segart, I. Additional value of PET–CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer / I. Segart, F. Mottaghy. // *Breast Journal*. – 2010. – №16. – P. 617–624.
49. Orsaria, P. Evaluation of the Usefulness of FDG–PET/CT for Nodal Staging of Breast Cancer / P. Orsaria, A. Chiaravalloti. // *Anticancer Res*. – 2018. – № 38(12). – P. 6639–6652.
50. Seo, M.J. Detection of internal mammary lymph node metastasis with (18)F–fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with stage III breast cancer / M.J. Seo, J.J. Lee. // *European Journal Nuclear Medicine Imaging*. – 2014. – №41. – P. 438–445.
51. Carolyn, L. 18F–FDG PET/CT–Positive Internal Mammary Lymph Nodes: Pathologic Correlation by Ultrasound–Guided Fine–Needle Aspiration and Assessment of Associated Risk Factors / L. Wang Carolyn, J. Eissa Marna. // *American Journal of Rentgenology*. – 2013. – №200. – P. 1138–1144.
52. Handley, W.S. *Cancer of the Breast and its Treatment*. – Middlesex Hospital Press, 1922.
53. McDonald, E. In: *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders / McDonald, E., Haagensen C.D. 1971. – P. 134.
54. Hovnanian, A.P. A technique for the biopsy of intercostal parasternal lymph nodes / Hovnanian A.P. // *Surgery*. – 1960. – Vol. 47. – № 6. – P. 891–894.
55. Dupont, E Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection / E. Dupont, C.E. Cox, K. Nguyen, C.J. Salud, E.S. Peltz, G.F. Whitehead, M.D. Ebert, N.N. Ku, D.S. Reintgen // *Annal Surgery Oncology*. – 2001. – Vol. 8. – P. 833–836.
56. Noguchi, M. Internal mammary sentinel node biopsy for breast cancer: is it practicable and relevant? (Review) / M. Noguchi // *Oncology Report*. – 2002. – № 9. – P. 461–468.

57. Rink, T. Results of a standardized protocol for sentinel node imaging in breast cancer with Tc-99m labeled nanocolloidal albumin / T. Rink, T. Heuser, H. Fitz // *Nuklearmedizin*. – 2001. – № 40. – P. 80–85.
58. Allen, B.. Pilot study comparing the accuracy of lymphoscintigraphy sentinel lymph node localisation with axillary node dissection in women with operable breast cancer / B. Allen, I. Campbell, S. Desai, M. Dray, J. Scarlet // *NZ Med J*. – 2001. – № 114. – P. 233–236.
59. Летягин, В.П. Рак молочной железы // В.П. Летягин, К.П. Лактионов, И.В. Высоцкая, В.А. Котов. – М., Москва, 1996. – 150 с.
60. Som, P.M. Lymph nodes of the neck / P.M. Som // *Radiology*. – 1987. – V. 165. – № 3. – P. 593–600.
61. Solbiati, L. Highresolution sonography of cervical lymph nodes in head and neck cancer: criteria for differentiation of reactive versus malignant nodes / L. Solbiati, G. Rizzato, E. Bellotti // *Radiology*. – 1988. – V. 169. – P. 113.
62. Bruneton, J.N. Ear, nose, and throat cancer: ultrasound diagnosis of metastasis to cervical lymph nodes / J.N. Bruneton, P. Roux, E. Caramella et al. // *Radiology*. – 1984 – V. 152. – № 3. – P. 771–773.
63. Ishii, J. Ultrasonic evaluation of cervical lymph node metastasis of squamous cell carcinoma in oral cavity / J. Ishii, T. Amagasa, T. Tachibana et al. // *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.* – 1989. – V. 36. – № 4. – P. 63–67.
64. Shozushima, M. Ultrasound diagnosis of lymph node metastasis in head and neck cancer / M. Shozushima, M. Suzuki, T. Nakasima et al. // *Dentomaxillofac. Radiol.* – 1990. – V. 19. – № 4. – P. 165–170.
65. Sakai, F. Ultrasonic evaluation of cervical metastatic lymphadenopathy / F. Sakai, K. Kiyono, S. Sone et al. // *J. Ultrasound Med.* – 1988. – V. 7. – № 6. – P. 305–310.
66. Sako, K. Fallibility of palpation in the diagnosis of metastasis to cervical nodes / K. Sako, R.N. Pradier, F.C. Marchetta, J.W. Pickren. // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1964. – V. 118. – P. 989–990.

67. Simeone, J.F. Sonography in the followup of 100 patients with thyroid carcinoma / J.F. Simeone, G.H. Daniels, D.A. Hall et al. // *AJR*. – 1987. – V. 148. – № 1. – P. 45–49.
68. Vassallo, P. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of highresolution US / P. Vassallo, K. Wernecke, N. Roos, P.E. Peters // *Radiology*. – 1992. – V. 183. – № 1. – P. 215–220.
69. Сапин, М.Р. Внеорганные пути транспорта лимфы / М.Р. Сапин, Э.И. Борзяк. – Москва: Медицина, Москва, 1982. – 264 с.
70. Аллахвердян, Г.С. Возможности ультразвуковой томографии при меланоме кожи: диагностика первичной опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах: Диссертация на канд. мед. наук. / Г.С. Аллахвердян, М. 2006. – 122 с.
71. Ковалева, Е.В. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому / Е.В. Ковалева, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова. // *Злокачественные опухоли*. – 2018. – Т.8. – №4. – С.37–44.
72. Zhang, F. Diagnostic value of acoustic radiation force impulse imaging for assessing superficial lymph nodes: A diagnostic accuracy study / F. Zhang, X. Zhao. // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – № 43. – P. 96.
73. Pu, H. Conventional US combined with acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for prediction of triple–negative breast cancer and the risk of lymphatic metastasis / H. Pu, L.X. Zhao, M.H. Yao. // *Clinical Hemorheol Microcirc.* – 2017. – №4, – P. 65.
74. Suh, C.H. The diagnostic performance of shear wave elastography for malignant cervical lymph nodes: A systematic review and meta–analysis / C.H. Suh, Y.J. Choi, J.H. Baek. // *European Radiology*. – 2017/. – № 1. – P.27.
75. Труфанов, Г.Е. Ультразвуковая компрессионная эластография в дифференциальной диагностике новообразований молочной железы / Г.Е. Труфанов // *Проблемы женского здоровья*. – 2013. – Т.8. – №4. – С. 25–32.

76. Сафронова, М.А. Опыт применения компрессионной соноэластографии для диагностики метастатически пораженных лимфатических узлов при раке молочной железы / М.А. Сафронова, В.И. Соловьев, А.В. Борсуков // Российский онкологический журнал. – 2014 г. – Т.19. – №6. – С. 26–29.

77. Кабин, Ю.В. Эластография сдвиговой волной в диагностике метастатического поражения периферических лимфатических узлов / Ю.В. Кабин, О.В. Косташ, А.И. Громов. // Радиология – практика. – 2019. – №5(77). – С. 18–28.

78. Ghobad, A. Shear Wave Elastography and Cervical Lymph Nodes: Predicting Malignancy / Azizi Ghobad, James M.Keller, Michelle L.Mayo, KelePiper, David Puett, Karly M.Earp, Carl D.Malchoff. // Ultrasound in Medicine & Biology. – 2016. – № 42. – P.1273–1281

79. Takashi, Fujiwara. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Reactive and Malignant/Metastatic Cervical Lymph Nodes / Fujiwara Takashi, Tomokuni Junko, Ken Iwanaga // Ultrasound in Medicine & Biology. – 2013. – № 39, – P. 1178–1183

80. Wei, M. Initial experience of acoustic radiation force impulse ultrasound imaging of cervical lymph nodes / Meng Wei, Xing Ping, Qi Chen, Changjun Wu // European Journal of Radiology. – October 2013. – № 82. – P. 1788–1792

81. Seidel G, Meyer K: Impact of ultrasound contrast agents in cerebrovascular diagnostics // European Journal Ultrasound. – 2002. – № 16(1–2). – P. 81–90.

82. Saidha, N.K. Identification of Sentinel Lymph Nodes Using Contrast-Enhanced Ultrasound in Breast Cancer / N.K.Saidha, R. Aggarwal, A. Sen // Indian Journal Surgery Oncology. – 2018. – № 9(3). – P. 95–99.

83. Zhong, J. Contrast-Enhanced Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer / J. Zhong, D.S. Sun, W. Wei, X. Liu, J. Liu, X. Wu, Y. Zhang, H. Luo, Y. Li // Ultrasound Medicine Biology. – 2018. – №44(7), – P.55–62.

84. Machado, P. Subdermal Ultrasound Contrast Agent Injection for Sentinel Lymph Node Identification: An Analysis of Safety and Contrast Agent Dose in Healthy Volunteers / P. Machado, M. Stanczak, J.B. Liu // Ultrasound Medicine. – 2018. – № 37. – P. 123–132.

85. Sharma, N. Axillary Nodal Staging with Contrast-Enhanced Ultrasound / N. Sharma, K. Cox // *Curr Breast Cancer Rep.* – 2017. – № 9(4). – P. 259–263
86. Cox, K. Enhanced pre-operative axillary staging using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound to detect and biopsy sentinel lymph nodes in breast cancer: a potential replacement for axillary surgery / K. Cox, S. Taylor-Phillips, N. Sharma, J. Weeks, P. Mills, A. Sever, A. Lim, I. Haigh, M. Hashem, de T. Silva // *Br Journal Radiology.* – 2018. – № 91. – P.1082.
87. Трапезников, Н.П. Лечение опухолей молочной железы / Н.П. Трапезников, В.П. Летагин, Д.А. Алиев. Медицина, Москва. 1989. – 176 с.
88. Синяков, А.Г. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция в лечении рака молочной железы / А.Г. Синяков // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2014. – №10. – С.34–40.
89. Синяков, А.Г. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция в оценке поражения парастерального лимфатического коллектора при раке молочной железы / А.Г. Синяков, В.Ю. Зуев, О.С. Грибанова // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2012. – Т. 13. № 2. С. 60–64.
90. Du, J. Robot-assisted internal mammary lymph chain excision for breast cancer: A case report / J. Du, H. Mo, L. Fan, J. Jiang // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – № 35. – P. 96.
91. Hortobagyi, G.N. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast.* Philadelphia / G.N. Hortobagyi, S.E. Singletary, E.A. Strom // *Lippincott Williams & Wilkins.* – 2004. – № 3. – P. 219-224.
92. Baichev, G. Regional lymphotropic chemotherapy in breast cancer—a new approach in the therapeutic procedure for the parasternal lymph nodes / G. Baichev, T. Deliyski, S. Polovska, M. Boikov // *Khirurgiia.* – 1998. – № 51. – P. 14–17.
93. Baitchev, G. Perioperative locoregional application of mitoxantrone in patients with early breast carcinoma / G. Baitchev, G. Gorchev, T. Deliisky, S. Popovska, T.Z. Raitcheva // *Journal Chemotherapy.* – 2001. – № 13. – P. 440–443.

94. Whelan, T.J. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer / T.J. Whelan, I.A. Olivotto, W.R. Parulekar et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – №373. – P. 307–316.
95. Poortmans, P.M. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer / P.M. Poortmans, S. Collette, C. Kirkove et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – № 373. – P. 317–327.
96. Деньгина, Н.В. Лучевая терапия операбельного рака молочной железы после радикальной мастэктомии: Что, Где, Когда? / Н.В. Деньгина, В.В. Родионов // *Практическая онкология*. Т.11. СПб.: Центр ТОММ.— 2010 .— №4 .— 64 с.
97. Kishi, K. Novel eradivative high-dose rate brachytherapy for internal mammary lymph node metastasis from breast cancer / K. Kishi, H. Tanino, T. Sonomura, S. Shirai, Y. Noda, M. Sato, Y. Okamura // *World Journal Radiology*. – 2012. – № 4(11). – P. 443–452.
98. Meuwly, J.Y. Sonography of the thoracic and abdominal walls / J.Y. Meuwly, F. Gudinchet // *Journal Clinical Ultrasound*. – 2004. – № 32. – P. 500–510.
99. Mlosek, R.K. Ultrasound image of the skin, apparatus and imaging basics / R.K. Mlosek, S. Malinowska // *Journal of Ultrasonography*. – 2013. – №13. – P. 53.
100. Mathis, G. Thoraxsonography part 1: Chest wall and pleura // *Praxis*. – 2004. – №93. – P. 615–621.
101. Lee, R.K. Sonography of the chest wall: A pictorial essay / R.K. Lee, J.F. Griffith // *J Clin Ultrasound*. – 2015. – № 43. – P. 525–537.
102. Grechenig, W. Sonoanatomy of the muscles and fascia spaces of the pectoral regions / W. Grechenig, P.N. Tesch, H. Clement, J. Mayr // *Ultraschall Med*. – 2005. – № 26. – P. 216–222.
103. Ophir, J. Elastographic imaging / J. Ophir, B. Garra, F. Kallel, E. Konofagou // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2000. – № 26. – P. 23.
104. Ophir, J. Elastography: Imaging the Elastic Properties of Soft Tissues with Ultrasound / J. Ophir // *J Med Ultrasonics*. – 2002. Vol. 29. – №4 – P. 155–171.

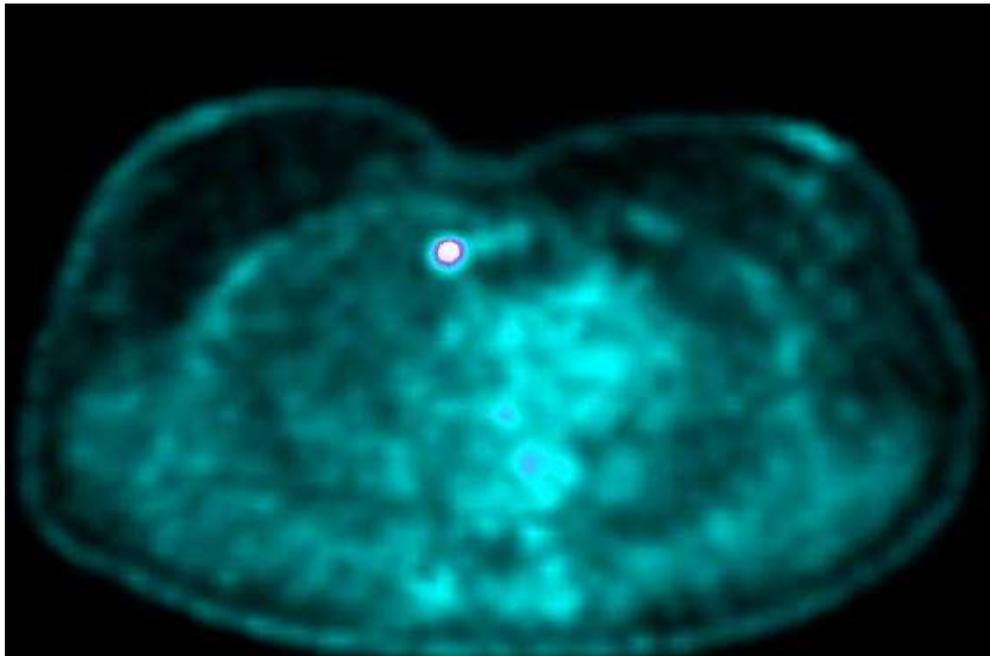
## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Клинический пример №1

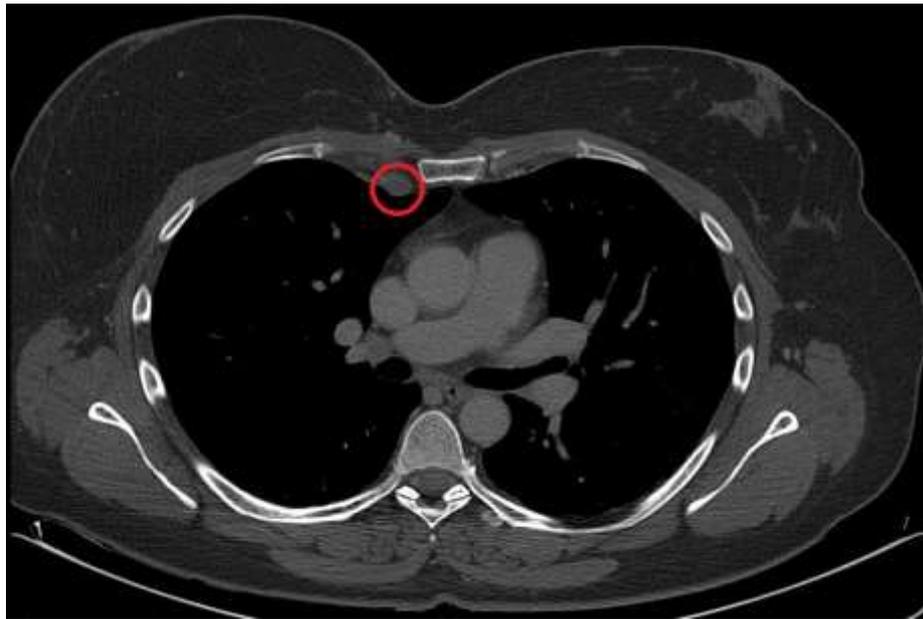
Пациентка А. 40 лет. Поступила с диагнозом: «Злокачественное новообразование молочной железы, рак правой молочной железы T2N0M0, IIА стадия».

В мае 2018 года самостоятельно обнаружила опухолевое образование в правой молочной железе. Обратилась к онкологу по месту жительства, где после ряда диагностических мероприятий, выставлен диагноз: рак правой молочной железы T2N0M0, IIА стадия, тройной негативный тип. ИГХ: РЭ – 0, РП – 0, Her2neu – 0, Ki67 – 95%. Пациентке проведено лечение в объеме 4 курсов НАПХТ по схеме АС, после которой выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной кожесохранной мастэктомии справа с одномоментной реконструкцией DIEP лоскутом. Дополнительно пациентке проведен курс конформной лучевой терапии (IGRT, IMRT) на область грудной стенки справа, участка лоскута и правой аксиллярной области разовой дозой 1,8 Гр, до суммарной дозы 45 Гр, за 25 фракций, в режиме 5 раз в неделю. Лечение закончено в феврале 2019 года. В плановом порядке в августе 2019 года, пациентке выполнено ПЭТ/КТ с 18F–ФДГ, по результатам которого, во втором межреберье визуализируется изменённый парастернальный лимфатический узел размером до 8\*14 мм, с патологической гиперфиксацией РФП с SUVmax=7,8, по латеральному контуру лимфатического узла визуализируются внутренние грудные сосуды. При сравнении данных с DICOM–снимками КТ–исследования от июля 2019 года, отмечается появление описанного узла. Заключение: ПЭТ/КТ–картина метаболически активного изменённого парастернального лимфатического узла справа на уровне второго межреберья (метастаз), других очагов патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено (Рисунок 5.1, 5.3). Пациентка консультирована маммологом, рекомендовано проведение морфологической верификации описанного лимфатического узла. По данным ультразвукового исследования (сентябрь 2019 г.), во II межреберье визуализируется гипоэхогенный изменённый лимфатический узел, неправильной

формы, размером 0,9x1,3x1,4 см, с нечетким, неровным контуром, структура не сохранена, отмечается нарушение дифференцировки ворот и коркового слоя лимфатического узла, по данным эластографии лимфатический узел имеет жесткую консистенцию (Рисунок 5.3). Под УЗ-навигацией выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия лимфатического узла, по результатам которой подтверждено специфическое поражение (рисунок 5.5). Пациентка обсуждена на консилиуме, рекомендовано проведение химиотерапевтического лечения по схеме гемцитабин 800мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC5. После трёх курсов химиотерапии пациентке выполнено контрольное УЗ-исследование, при котором отмечены признаки положительной динамики, в виде уменьшения размеров, ранее описанного лимфатического узла, появление нечеткости, размытости контуров (Рисунок 5.4).



**Рисунок 5.1** – ПЭТ–КТ 18F–ФДГ. Во втором межреберье визуализируется изменённый парастернальный лимфатический узел размером до 8\*14 мм, с патологической гиперфиксацией РФП с SUVmax=7,8



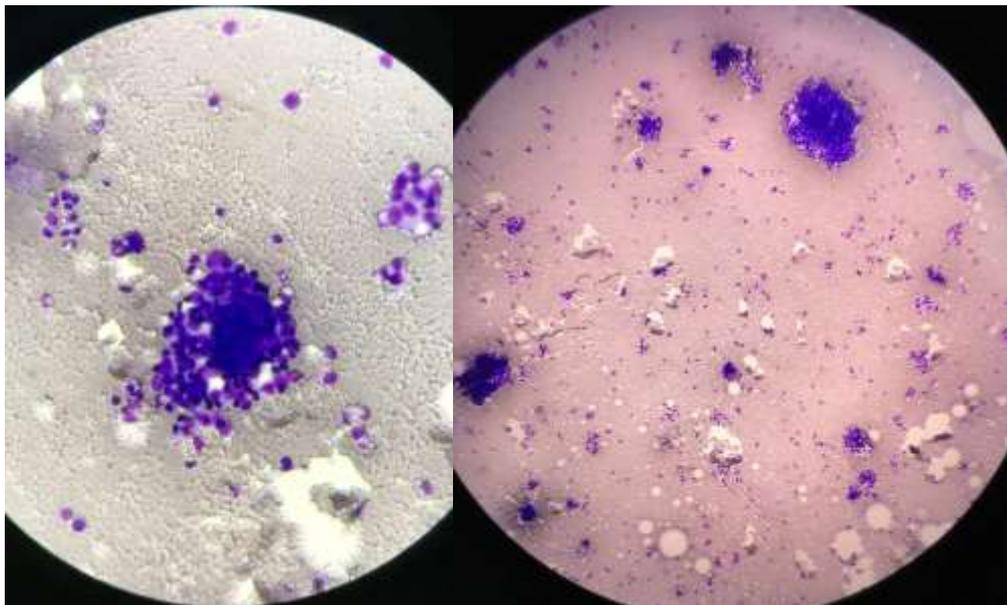
**Рисунок 5.2** – Рентгеновская компьютерная томография. Во втором межреберье визуализируется изменённый парастеральный лимфатический узел размером 9\*13 мм, мягкой структуры



**Рисунок 5.3** – Ультразвуковое исследование. Во II межреберье визуализируется гипоэхогенный изменённый лимфатический узел, размером 1,0x1,3x1,4 см, с нечетким, неровным контуром, структура не сохранена, отмечается нарушение дифференцировки ворот и коркового слоя лимфатического узла, при эластографии жесткой структуры



**Рисунок 5.4** – Ультразвуковое исследование в динамике после 3–х курсов ПХТ. Отмечается уменьшение размеров лимфатического узла на фоне проводимой терапии



**Рисунок 5.5** – Цитологический материал. Рак метастатический аденогенный. Окраска по Лейшману

## Клинический пример №2

Пациентка 56 лет. Поступила с диагнозом: «Злокачественное новообразование молочной железы, рак правой молочной железы, состояние после комбинированного лечения (2015–2016 г.) Прогрессирование, солитарный метастаз в парастеральной области справа, на уровне III межреберья. Состояние после 6 курсов ПХТ (2018г)».

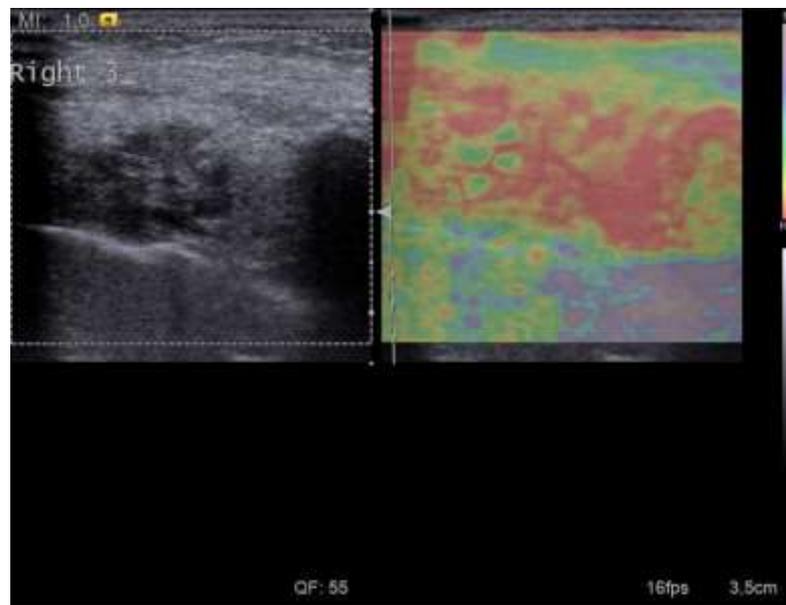
В 2015 году по месту жительства пациентка получила комбинированную терапию (хирургическое лечение, химио– и лучевую терапию) по поводу базальноподобного, тройного негативного подтипа рака правой молочной железы, РЭ–0, РП–0, HER2–0, Ki67–35%. Во время последнего ежегодного осмотра в мае 2018 года, пациентке выполнено ПЭТ/КТ (Рисунок 5.9), по данным которой в парастеральной области справа определяется единичный метастатически пораженный лимфоузел – уровень III межреберья, размерами 2,2x1,1 см, SUV 11,3. Пациентка направлена в НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина, для определения дальнейшей тактики лечения. Лечащим врачом пациентка направлена в отделение ультразвуковой диагностики, с целью получения морфологического материала из парастерального лимфатического узла. По данным УЗИ, в третьем межреберье справа, по краю грудины, визуализируется патологически изменённый лимфатический узел размером 1,9x1,2 см, при ЦДК в структуре картируется усиленный кровоток, при эластографии жесткой консистенции, СРСВ = 4,89 м/с (Рисунок 5.6, 5.7). Под УЗ–контролем, после проведения послойной анестезии, произведена ТИАБ (Рисунок 5.8), материал нанесен на предметные стекла и направлен в лабораторию цитологии. Заключение: в полученном материале среди эритроцитов, жира, обнаруженные клетки соответствуют код: 8010/3 Рак, БДУ.

Пациентка направлена на проведение химиолучевой терапии. В 2018 году проведено 6 курсов ПХТ в режиме Паклитаксел + Карбоплатин. В настоящий момент пациентка получает стереотаксическую лучевую терапию. Объем облучения: метастатически пораженный лимфатический узел в III межреберье

справа. Разовая очаговая доза (РОД): 5 Гр. Суммарная очаговая доза (СОД): 30 Гр (48 Гр).



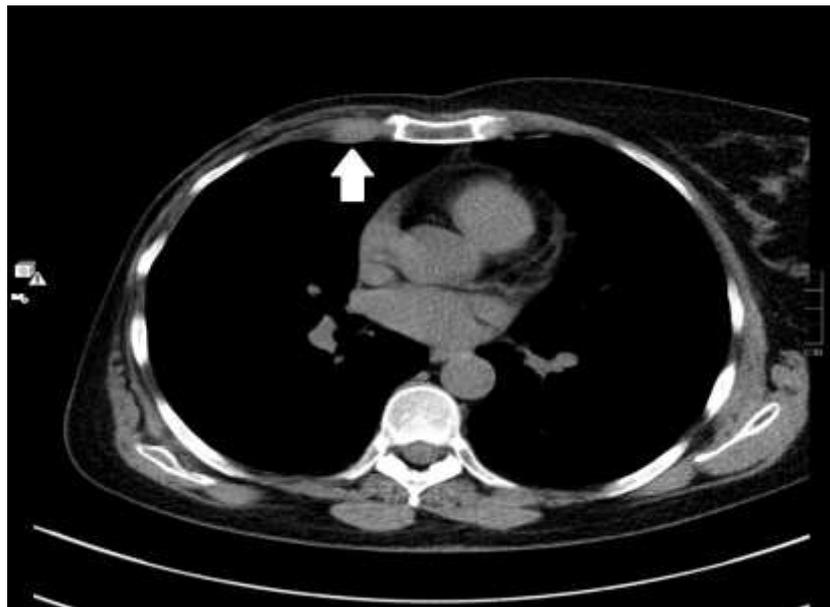
**Рисунок 5.6** – Ультразвуковое исследование (В–режим + ЦДК). В третьем межреберье справа, по краю грудины, визуализируется патологически изменённый лимфатический узел размером 1,9x1,2 см



**Рисунок 5.7** – Ультразвуковое исследование (ARFI). По данным эластографии лимфатический узел жесткой консистенции,  $SPCB = 4,89$  м/с



**Рисунок 5.8** – Ультразвуковая навигация при проведении тонкоигольной аспирационной биопсии. Белой стрелкой обозначен конец иглы



**Рисунок 5.9** – Рентгеновская компьютерная томография. Белой стрелкой обозначен лимфатический узел

### Клинический пример №3

Пациентка Г. 57 лет. Обратилась в НМИЦ Онкологии им.Н.Н.Блохина с направительным диагнозом: «Злокачественное новообразование верхневнутреннего квадранта левой молочной железы, T1N0M0».

На момент осмотра жалоб активно не предъявляет.

Анамнез заболевания: по месту жительства, при плановой маммографии молочных желез в августе 2018 года выявлено узловое образование в левой молочной железе. Выполнена биопсия опухоли. Выявлен рак. Направлена в ФГБУ НМИЦ "Онкологии им. Н.Н.Блохина" для дообследования и дальнейшего лечения. По данным ММГ и УЗИ молочных желез, регионарных зон от 07.09.2018 г.: в нижне-внутреннем квадранте определяется гиперденсное образование неправильной формы с нечетким контуром. Размеры образования составляют 1,7x1,2x1,3 см, злокачественных кальцинатов нет, при УЗИ на границе наружных квадрантов визуализируется гипоехогенное образование, неправильной формы, с нечеткими контурами, размерами 1,3x0,8 см. В регионарных зонах, патологически измененных л/у не выявлено. При пересмотре готовых гистологических препаратов № 18/34813: инвазивный рак G3 с выраженной лимфоидной инфильтрацией. Опухоль отрицательна по всем параметрам: PЭ – 0, PП – 0, HER2-neu – 0, Ki67–80%. Трижды негативный рак. Пациентка госпитализирована для хирургического лечения в объеме секторальной резекции левой молочной железы, биопсии сторожевого л/у со срочным гистологическим исследованием.

Дополнительно на дооперационном этапе пациентке проведено ультразвуковое исследование парастернального лимфатического коллектора, по данным которого во II межреберье визуализируется гипоехогенный лимфатический узел, размером 1,5x1,0x1,9 см, с ровным, четким контуром, структура не сохранена, округлой формы, корковый слой не дифференцируется. По данным эластографии жёсткой консистенции. По данным эластометрии средняя скорость распространения сдвиговой волны в лимфатическом узле составила 3,67 м/с, средняя скорость распространения сдвиговой волны в окружающих тканях составила 1,7 м/с. (Рисунок 5.10–5.13)

В III межреберье визуализируется аналогичный гипоэхогенный л/узел, размером 1,5x1,5x0,9 см, с ровным, четким контуром, структура не сохранена, округлой формы, корковый слой не дифференцируется. По данным эластографии жёсткой консистенции. По данным эластометрии средняя скорость распространения сдвиговой волны в лимфатическом узле составила 3,95 м/с, средняя скорость распространения сдвиговой волны в окружающих тканях составила 1,68 м/с.

Одномоментно с радикальной операцией на молочной железе, вторым этапом пациентке выполнена открытая биопсия парастерального лимфатического узла в третьем межреберье. На рисунке 5.14 представлена интраоперационная картина, на зажиме виден удаленный лимфатический узел, на рисунке 5.15, макропрепарат лимфатического узла. По результатам последующего гистологического исследования материал из опухолевого узла молочной железы имеет строение инфильтративной карциномы неспецифического типа G3. Материал полученный при открытой биопсии представлен клетками аналогичными по строению опухолевому узлу сектора молочной железы, структур лимфатического узла не выявлено.

Пациентке проведена консультация химиотерапевта, по результатам которой назначено лечение по схеме 4 курса AC + 12 еженедельных введений паклитаксела. Дополнительно назначена лучевая терапия с захватом парастеральной области, РОД 2 Гр, 25 фракций, СОД 50 Гр + буст на ложе опухоли РОД 3 Г, СОД 6 Гр.



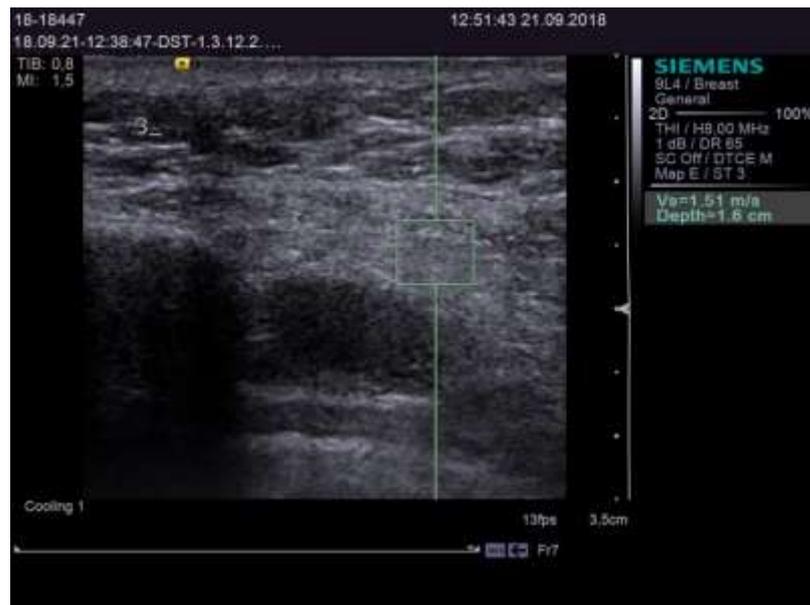
**Рисунок 5.10** – Ультразвуковое исследование левой молочной железы. На границе наружных квадрантов визуализируется гипоехогенное образование, неправильной формы, с нечеткими, размытыми, лучистыми контурами, размерами 1,3x0,8 см



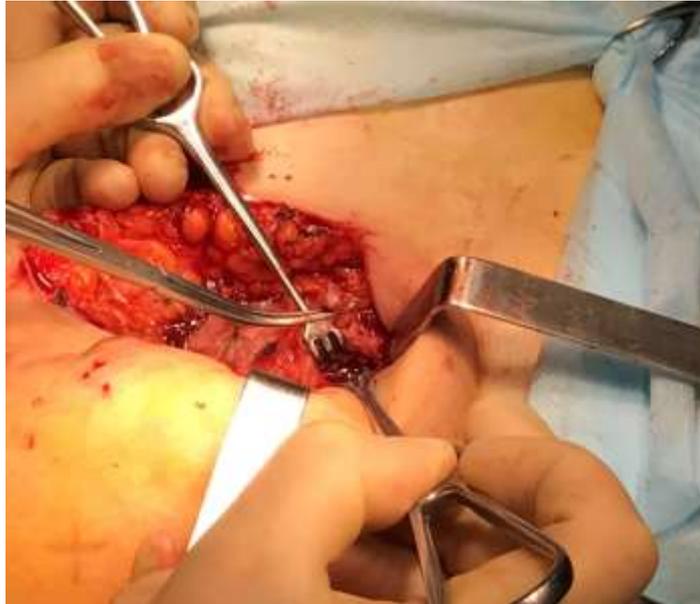
**Рисунок 5.11** – Ультразвуковое исследование парастернальной области. Во II межреберье визуализируется гипоехогенный лимфатический узел, размером 1,5x1,0x1,9 см, с ровным, четким контуром, структура не сохранена, округлой формы, корковый слой не дифференцируется



**Рисунок 5.12** – ARFI–эластометрия лимфатического узла. Скорость распространения сдвиговой волны в лимфатическом узле 3,71 м/с



**Рисунок 5.13** – ARFI–эластометрия окружающих тканей. Скорость распространения сдвиговой волны в окружающих тканях 1,51 м/с



**Рисунок 5.14** – Интраоперационная картина. Открытая биопсия парастерального лимфатического узла. На зажиме визуализируется удаленный лимфатический узел



**Рисунок 5.15** – Макропрепарат лимфатического узла после открытой биопсии