

ВОЗМОЖНОСТИ ДЕТЕКЦИИ И МАРКИРОВКИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ МЕТОДАМИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ И РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бикеев Ю.В.¹✉, Родионова М.В.¹, Сенча А.Н.^{1,3}, Колядина И.В.^{1,2}, Родионов В.В.¹,
Кометова В.В.¹, Зайцев Н.А.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. академика Опарина, 4

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

✉ Бикеев Юрий Васильевич yu_bikeev@oparina4.ru +7(495)531-44-44

РЕФЕРАТ

Цель исследования: Изучить диагностические возможности ультразвукового контрастного препарата гексафторида серы в детекции сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы; оценить кордантность радионуклидной и ультразвуковой методики при детекции сигнального лимфатического узла.

Материалы и методы: В данное исследование было включено 152 пациентки первично-операбельным раком молочной железы (клинические стадии T₁₋₃N₀₋₁M₀), средний возраст — 52,0±12,5 лет. Для методики детекции СЛУ с ультразвуковым контрастированием использовали препарат Соновью (Bracco Swiss, SA, Швейцария). Для выполнения радионуклидной радиометрии использовали препарат ^{99m}Tc-технефит.

Результаты. Частота детекции сигнального лимфатического узла с применением ультразвукового контраста в первой и второй группе составила 97,6% и 89,9% соответственно, с применением радиофармпрепарата 90,4% и 87% соответственно. Кордантность двух методик составила 91%. Метастазы в сигнальных лимфоузлах выявлены в 44 случаях (28,9%). Частота детекции метастатического сигнального лимфоузла с использованием ультразвукового контраста составила 95,5%, с использованием радиофармпрепарата — 88,6%.

Заключение: Методика детекции сигнального лимфатического узла с использованием ультразвукового контрастирования при раке молочной железы характеризуется простотой и быстрой выполнением, а высокие показатели детекции позволяют применять ее как самостоятельную технологию при аксиллярном стадировании.

Ключевые слова: рак молочной железы, УЗИ с контрастированием, радиометрия, сигнальный лимфатический узел, биопсия сигнального лимфатического узла

Для цитирования: Бикеев Ю.В., Родионова М.В., Сенча А.Н., Колядина И.В., Родионов В.В., Кометова В.В., Зайцев Н.А. Возможности детекции и маркировки сигнальных лимфатических узлов методами ультразвуковой и радионуклидной диагностики у больных раком молочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(4):96-104. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-4-96-104>

EVALUATION OF SENTINEL LYMPH NODE IDENTIFICATION AND LOCALIZATION USING ULTRASOUND AND RADIONUCLIDE TECHNOLOGIES IN BREAST CANCER PATIENTS

Yury V. Bikeev¹✉, Maria V. Rodionova¹, Alexandr N. Sencha^{1,3}, Irina V. Kolyadina^{1,2}, Valery V. Rodionov¹,
Vlada V. Kometova¹, Nikita A. Zaytsev¹

¹ National medical research center for obstetrics, gynecology and perinatology named after academician V.I. Kulakov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; 4, Academica Oparina, Moscow, Russia, 117198

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Barricadnaya, Moscow, Russia, 125993

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostovityanova, Moscow, Russia, 117513

✉ Yury V. Bikeev yu_bikeev@oparina4.ru +7(495)531-44-44

ABSTRACT

Purpose: To study the diagnostic capabilities of the ultrasonic contrast agent sulfur hexafluoride in the detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer; to assess the cordance of radioisotope and ultrasound techniques in the detection of sentinel lymph nodes.

Materials and methods: In this study included 152 patients with breast cancer (clinical stages T₁₋₃N₀₋₁M₀), mean age 52.0±12.5 years. For the method of detecting SLN with ultrasound contrast, the drug Sonovue (Bracco Swiss, SA, Switzerland) was used.

Discussion: The frequency of sentinel lymph node detection using ultrasound contrast in the first and second groups was 97.6% and 89.9%, respectively, with the use of radiopharmaceuticals, 90.4% and 87%, respectively. The cordance of the two methods was 91%. Metastases in the sentinel lymph nodes were detected in 44 cases (28.9%). The detection rate of metastatic sentinel lymph nodes with ultrasound contrast was 95.5%, using a radiopharmaceutical — 88.6%.

Conclusion: The technique of sentinel lymph node detection using ultrasound contrast in breast cancer is characterized by simplicity and speed of execution, and high detection rates allow it to be used as an independent technology in axillary staging.

Keywords: breast cancer, ultrasound contrast study, radiometry, sentinel lymph node, sentinel lymph node biopsy

For citation: Bikeev Yu.V., Rodionova M.V., Sencha A.N., Kolyadina I.V., Rodionov V.V., Kometova V.V., Zaytsev N.A. Evaluation of Sentinel Lymph Node Identification and Localization Using Ultrasound and Radionuclide Technologies in Breast Cancer Patients. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(4):96-104. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-4-96-104>

Введение

Внедрение программ скрининга и ранней диагностики РМЖ привело к увеличению доли первично-операбельных стадий РМЖ, радикальное лечение которых направлено на излечение пациентов. Современное хирургическое лечение в таких ситуациях позволяет не только выполнить органосохраняющее лечение, но и провести де-эскалацию регионарной хирургии. Проведение эффективной системной терапии на неoadъювантном и адъювантном этапах, а также лучевой терапии позволило уменьшить объем хирургического вмешательства на молочной железе (МЖ) и аксиллярной области, обеспечив достижение высоких эстетических результатов, снизить риск отдаленных осложнений и сохранить качество жизни больным [1].

Важным прогностическим предиктором общей и безрецидивной выживаемости при РМЖ, наряду с размером опухоли, гистологическим типом и иммунофенотипом опухоли, степенью дифференцировки опухоли, является статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ), а именно наличие или отсутствие в них метастазов [2–4].

Подмышечная лимфодиссекция остается наиболее точным методом стадирования и оценки локорегионарного распространения опухолевого процесса, но, одновременно с этим, сопровождается рядом осложнений в раннем послеоперационном периоде и в долгосрочной перспективе (лимфорея, лимфедема, снижение глубокой и поверхностной чувствительности верхней конечности и плечевого пояса), что ведет к значительному снижению качества жизни пациентки [5]. В последнее десятилетие продолжались дискуссии о возможности снижения объема хирургического вмешательства на аксиллярной зоне и уменьшении количества удаляемых ЛУ без ухудшения прогноза и показателей выживаемости у пациенток как с ранними формами РМЖ с небольшим числом пораженных аксиллярных лимфоузлов, так и с конверсией статуса лимфоузлов после эффективной неoadъювантной химиотерапии ($cN+ \rightarrow cN_0$) [6, 7]. Проведение биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) у пациентов второй группы (особенно с метастатически подтвержденным ЛУ) остается наиболее дискуссионным вопросом [8].

Концепцию сигнального лимфатического узла (СЛУ) для стадирования и прогнозирования течения опухолевого процесса можно отнести к крайне важным достижениям в онкологии. СЛУ считается основной функциональной единицей анатомиче-

ской зоны, определяющей лимфодренаж от органа, который характеризуется наиболее выраженной степенью процессов неоплазматического ангиогенеза и наибольшим риском метастазирования. На основании исследований последнего десятилетия БСЛУ можно считать «золотым стандартом» в стадировании РМЖ [9, 10]. Остается открытым вопрос поиска наиболее эффективного, наименее затратного способа детекции СЛУ, который может применяться в рутинной практике без побочных эффектов для пациентки и без воздействия на персонал клиники (радиационная безопасность), а также возможности поиска СЛУ для проведения морфологического исследования с применением малоинвазивных технологий без хирургического этапа на аксиллярной области.

В большинстве стран мира основным способом детекции СЛУ является методика лимфосцинтиграфии с применением радиофармпрепаратов (РФП), которая демонстрирует высокие показатели детекции (88–90%), и флюоресцентная методика с применением препарата индоцианина зеленого (уровень детекции 82–87%). Совместное использование РФП (технетрил) и индоцианина зеленого (ICG) повышало показатель выявления СЛУ до 98% [11]. В исследовании Vargon S.A. et al продемонстрирована более высокая эффективность детекции СЛУ у пациентов ранним РМЖ при использовании ICG, чем при применении меченного ^{99m}Tc нанокolloида, при этом коэффициент детекции СЛУ с применением РФП составил 86,4%, с использованием индоцианина зеленого — 96,1%; коэффициент детекции для патологических ЛУ составил 86,7% [12].

Omoto K. et al в 2006 г. впервые сообщили о возможности выявления СЛУ методом УЗИ у больных РМЖ ($n = 23$), в качестве контрастного агента использовали 25% альбумин, и у всех пациенток детекция СЛУ прошла успешно [13]. В дальнейшем поиск СЛУ ультразвуковым методом проводили с применением УЗКП Соназайд. Sever A. et al в 2009 г. впервые провели исследование с применением гексафторида серы, который вводили периареоларно ($n = 54$), чувствительность этой методики составила 89% [14].

В исследовании Xiangmei Chen et al показана высокая чувствительность совместного использования синего красителя (methylene blue dye) и УЗКП (Соновью) у пациенток с ранним РМЖ ($n = 88$). Специфичность составила 75%, чувствительность — 83,3%, частота ложноотрицательных результатов — 16,7%.

В исследовании Qiuxia Cui et al участвовали 109 больных РМЖ стадий $cT_{1-2}N_0$; дизайн включал двойную маркировку СЛУ с использованием синего красителя (blue dye) и УЗКП Соновью (BraccoSwiss, SA, Швейцария). В итоге, коэффициент детекции с использованием УЗКП составил 96,3 %, кордантность методик — 100 % [15].

Таким образом, исследования по применению УЗКП для детекции СЛУ демонстрируют высокий потенциал данной методики как в монорежиме, так и при двойном контрастировании у пациенток с ранними стадиями РМЖ. Требуются дальнейшие исследования особенностей контрастирования у пациенток с различными гистологическими формами РМЖ и распространенностью процесса, а также оценка возможностей двойной маркировки у пациенток с хирургическим лечением на первом этапе и после НАХТ.

Целью данного исследования является определение диагностических возможностей метода ультразвуковой диагностики с контрастированием при детекции СЛУ у больных РМЖ; оценка кордантности показателей ультразвукового контрастирования и радиометрии удаленных СЛУ с применением радиофармпрепарата технефита; анализ возможности двойной маркировки СЛУ.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе отделения патологии молочной железы и отдела визуальной диагностики НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России в период май — ноябрь 2024 г., было одобрено на заседании комиссии по этике биомедицинских исследований при НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России 16 марта 2023 г. (протокол №2). Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: женщины старше 18 лет с первично-операбельным гистологически верифицированным РМЖ с наличием иммуногистохимической оценки, которым планируется операция на первом этапе или после завершения НАХТ, с предоперационной клинической стадией 0-III_a ($cT_{is-3}N_{0-1}M_0$).

Критерии исключения: беременность и лактация в период проведения исследования, тяжелая сопутствующая соматическая патология, аллергические реакции на препараты гексафторида серы.

Дизайн исследования включал 4 основных этапа: мультипараметрическое исследование зон регионарного метастазирования, ультразвуковое контрастирование с применением ультразвукового контрастного препарата (УЗКП), детекция и маркировка СЛУ красителем, интраоперационная де-

текция СЛУ, меченных РФП и красителем, и заключительный этап — проведение и интерпретация срочного и планового гистологического исследования удаленных ЛУ.

Этапы, связанные с ультразвуковым методом, выполнялись в день операции на диагностической ультразвуковой системе Resona 7 (Mindray, КНР) с использованием линейного датчика L1 4–5 WU. После мультипараметрического исследования МЖ и зон регионарного метастазирования выполнялось исследование с УЗКП. В качестве ультразвукового контраста применяли гексафторид серы — препарат Соновью (BraccoSwiss, SA, Швейцария), который вводили интрадермально, параареолярно (3, 6, 9, 12 часов условного циферблата) по 0,25 мл с последующим поверхностным массажем от мест депонирования УЗКП к аксиллярной области для ускорения пассажа по лимфатическим протокам (рис. 1А).

Детекцию проводили по наличию контрастируемых лимфатических протоков в наружных квадрантах МЖ с последующим выявлением зоны (зон) максимального контрастирования (различной интенсивности) в аксиллярной области, то есть СЛУ, а затем соотносили зоны контрастирования с ультразвуковым изображением ЛУ в В-режиме (левая часть экрана) (рис. 1С).

Для быстрого и точного поиска СЛУ хирургом на этапе БСЛУ выполняли маркировку выявленного ЛУ путем введения в ЛУ и паранодальную клетчатку красителя (препарат индигокармин 0,4 мг/мл) в объеме 0,15 мл под ультразвуковой навигацией.

Радионуклидную радиометрию проводили в день операции (однодневный протокол). За 3 часа до операции интрадермально, параареолярно (3, 6, 9, 12 часов условного циферблата) на стороне поражения вводили препарат технефит, ^{99m}Tc в суммарном объеме 1 мл. Детекция ЛУ с максимальным накоплением РФП проводилась в операционной на этапе аксиллярной хирургии. Частично острым и тупым путем осуществляли поиск зоны, окрашенной в синий цвет, выделяли ЛУ (рис. 1В), после чего к ЛУ подвели портативный гамма-детектор, фиксирующий показатели накопления РФП (интенсивный звуковой сигнал и данные на мониторе в единицах имп/сек). После удаления клетчатки с ЛУ осуществляли повторное считывание показателей излучения в ЛУ вне операционной раны и детекцию подмышечной клетчатки портативным гамма-детектором для возможного выявления других ЛУ с высоким накоплением РФП (рис. 1Д). Удаленный СЛУ помещали в контейнер с физиологическим раствором натрия хлорида и сразу доставлялся в патологоанатомическое исследо-



Рис. 1. А — Параареолярные папулы (депо контрастного препарата) после внутрикожного введения раствора УЗКП; В — Поиск внутритканевой метки красителем и выделение СЛУ в подмышечной клетчатке; С — Детекция СЛУ в аксиллярной области. В правой части экрана визуализируется ЛУ с признаками гомогенного и интенсивного контрастирования, в левой части экрана (В-режим) — ЛУ с неравномерно утолщенным кортексом; D — Определение максимального уровня накопления РФП (имп/сек) в удаленном ЛУ с использованием портативного гамма-детектора (RadPointer)

Fig. 1. A — Paraareolar papules after intradermal injection solution with ultrasound agent; B — Search for mark in axilla with a dye and isolation of SLN in the axillary tissue; C — Detection of SLN in the axillary region; D — Determination of the maximum level of radiopharmaceutical accumulation (pulse/second) in a remote LN using a portable gamma detector (RadPointer)

вание для проведения срочного гистологического исследования. По данным морфологического заключения принималось решение об окончательном объеме вмешательства на аксиллярной области согласно современным рекомендациям.

Статистический анализ

Для оценки нормальности распределения данных использовали критерий Шапиро—Уилка. Различия между группами сравнивали с использованием критерия Манна—Уитни для количественных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных. Неменьшая эффективность методики оценивалась путем сравнения нижней границы двустороннего 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) с границей наименьшей эффективности (δ), установленной на уровне 10 %. Показатель конкордантности рассчитывали как процент совпадения детектируемых СЛУ при ис-

пользовании ультразвукового контрастирования и радионуклидной радиометрии. Статистический анализ проводили с использованием программных пакетов Jamovi v.9.4.1., Statistica v.12.

Результаты

В исследование были включены 152 больные РМЖ, которые были разделены на две группы: первая группа — up-front- хирургическое лечение на первом этапе ($n = 83$), вторая группа — хирургическое лечение после НАХТ ($n = 69$). Средний возраст женщин составил $52,0 \pm 12,5$ лет. При анализе локализации процесса опухоль незначительно чаще (51,3 %) выявляли в левой МЖ; в 107 (70,7 %) случаях опухоль локализовалась в наружных квадрантах. Мультифокальная (мультицентричная) форма рака была выявлена в 25 случаях (16,4 %). Пациентки в первой группе были несколько старше по сравнению с пациентками второй группы

(54,2±12,1 и 49,3±12,6 соответственно, $p = 0,015$), но различия между группами по стороне поражения ($p = 0,242$), локализации опухоли в МЖ ($p = 0,338$), а также частоте мультицентричности роста ($p = 0,553$) отсутствовали. По гистологическому варианту наиболее часто диагностировали карциному неспецифического типа (79,6 %), особые формы рака (тубулярный, муцинозный, папиллярный, апокриновый, метапластический, микропапиллярный) — у 17,1 % больных; неинвазивный рак (DCIS) выявлен в 5 случаях (3,3 %). С учетом результатов иммуногистохимического исследования люминальный А подтип РМЖ встречался у 29 (19,1 %) пациенток, люминальный В HER2-негативный — у 74 (48,7 %), люминальный В HER2-позитивный — у 21 (13,8 %), нелюминальный HER2-позитивный — у 4 (2,6 %) и трижды-негативный — у 19 (12,5 %) больных (табл. 1).

В анамнезе 10 пациенток имели вмешательство на МЖ, из них 8 пациенток — секторальную резекцию в разные временные промежутки до настоящей госпитализации, и у 2 пациенток был абсцедирующий мастит с хирургическим вмешательством в период лактации.

При оценке показателей в каждой группе пациентов были выявлены следующие особенности. В первой группе пациентов (операция на первом этапе) методикой ультразвукового контрастирования выявлено 94 СЛУ (среднее количество выявленных СЛУ — 1,13), среднее количество удаленных СЛУ — 2,5, а экстрасигнальных ЛУ — 8,0.

Частота детекции СЛУ методикой ультразвукового контрастирования составила 97,6 % (95 % ДИ: 91,6–99,3 %), при использовании РФП — 90,4 % (95 % ДИ: 82,1–95 %), при сочетании двух методик не отмечено увеличения частоты детекции СЛУ — 97,6 % (95 % ДИ: 91,6–99,3 %). Кордантность между двумя методиками составила 93 %. Детекция СЛУ с применением УЗКП была не менее эффективна, чем при использовании РФП; различие составило +7,2 % (95 % ДИ: -0,3–15,7 %), что удовлетворяло статистическому критерию не меньшей эффективности (non-inferiority). В этой группе органосохраняющие операции (ОСО) были выполнены 48 пациентам (57,8 %); объем аксиллярной хирургии: БСЛУ — 65, лимфодиссекция — 1, лимфодиссекция первого уровня — 3, БСЛУ с расширением объема (конверсией) до лимфодиссекции после срочного гистологического исследования — 14.

У пациентов второй группы (после НАХТ) было выявлено 72 СЛУ с применением УЗКП (среднее количество 1,04). Среднее количество удаляемых сигнальных ЛУ — 2,91, экстрасигнальных ЛУ — 9,76.

Частота детекции СЛУ при использовании УЗКП составила 89,9 % (95 % ДИ: 80,5–90,5 %), при при-

Таблица 1. Распределение пациенток по локализации, гистологическому типу, иммуногистохимическому подтипу, стадии опухолевого процесса, статусу сигнального лимфатического узла

Table 1. Distribution of patients by localization, histological type, IHC-subtype, stage, sentinel lymph node status

Показатель	n, %
Количество пациентов (из них):	152
• первичные (хирургический этап на первом этапе)	83 (54,6 %)
• после НАХТ	69 (45,4 %)
Сторона поражения, n (%)	
• правая	74 (48,7 %)
• левая	78 (51,3 %)
Квадрант молочной железы, n (%)	
• верхне-наружный	87 (57,6 %)
• верхне-внутренний	15 (9,7 %)
• нижне-внутренний	16 (10,2 %)
• нижне-наружный	20 (13,1 %)
• центральная зона	14 (9,4 %)
Гистологическая форма рака, n (%)	
• DCIS	5 (3,3 %)
• протоковый рак	96 (63,1 %)
• дольковый рак	10 (6,6 %)
• смешанный (протоково-дольковый) рак	15 (9,9 %)
• тубулярный рак	3 (1,9 %)
• муцинозный рак	5 (3,3 %)
• папиллярный рак	7 (4,6 %)
• апокриновый рак	4 (2,7 %)
• метапластический рак	4 (2,7 %)
• микропапиллярный рак	3 (1,9 %)
сТ, n (%)	
• сТis	5 (3,3 %)
• сТ ₁	15 (9,9 %)
• сТ ₂	73 (48,0 %)
• сТ ₃	59 (38,8 %)
Grade (инвазивный рак)	
I	13 (8,8 %)
II	78 (53,1 %)
III	56 (38,1 %)
Молекулярный подтип опухоли, n (%)	
• DCIS	5 (3,3 %)
• Люминальный А	29 (19,1 %)
• Люминальный В HER2-	74 (48,7 %)
• Люминальный В HER2+	21 (13,8 %)
• Нелюминальный HER2+	4 (2,6 %)
• Трижды-негативный	19 (12,5 %)
Статус ЛУ по данным операционного материала (pN)	n=83
• пациенты с хирургическим лечением на первом этапе (pN), n (%)	64 (77,1 %)
• 0	1 (1,2 %)
• 0(i+)	2 (2,4 %)
• 1mi	11 (13,3 %)
• 1a	4 (4,8 %)
• 2a	1 (1,2 %)
• 3a	n-69
• пациенты после НАХТ (ypN), n (%)	43 (62,4 %)
• 0	2 (2,9 %)
• 1mi	17 (24,6 %)
• 1a	5 (7,2 %)
• 2a	2 (2,9 %)
• 3a	

менении РФП — 87 % (95 % ДИ: 77–93 %), при сочетании двух методов — 94,2 % (95 % ДИ: 86–97,7 %). Кордантность между двумя методами детекции составила 88 %. Поиск СЛУ с помощью УЗКП был не менее эффективен, чем при использовании РФП, с различием на +2,9 % (95 % ДИ: 8,2–14,1 %), что удовлетворяло статистическому критерию не меньшей эффективности.

В этой группе ОСО и мастэктомия выполнялись с одинаковой частотой (35 и 34 случая соответственно); объем аксиллярной хирургии: БСЛУ — 30, БСЛУ с конверсией на лимфодиссекцию (после срочного гистологического исследования) — 21, регионарная лимфодиссекция — 10, лимфодиссекция первого уровня — 9.

В целом, в обеих группах методикой ультразвукового контрастирования было выявлено 166 СЛУ. Частота детекции СЛУ с помощью УЗКП составила 94,1 % (95 % ДИ: 89,1–96,9 %), при использовании РФП — 88,8 % (95 % ДИ: 82,8–92,9 %), при сочетании двух методов — 96,1 % (95 % ДИ: 91,7–98,2 %). Кордантность между двумя методами составила 91 %. Детекция СЛУ методикой ультразвукового контрастирования была не менее эффективна, чем при использовании РФП, с различием на +5,2 % (95 % ДИ: 1,2–11,9 %), что удовлетворяло статистическому критерию не меньшей эффективности (табл. 2).

При выполнении аксиллярной хирургии метастатическое поражение СЛУ было выявлено в 44 случаях (28,9 %), из них 18 в группе хирургического лечения на первом этапе (21,7 %) и 26 в группе после НАХТ (37,7 %). Частота детекции СЛУ в группе пациентов с метастатическим поражением ЛУ на предоперационном этапе при использовании ультразвукового контраста составила 95,5 % (95 % ДИ: 84,9–98,7 %), при использовании РФП — 88,6 % (95 % ДИ: 76–95 %). В группе пациентов без метаста-

тического поражения ЛУ (108 пациентов) частота детекции СЛУ при использовании УЗКП составила 93,5 % (95 % ДИ: 87,2–96,8 %), при использовании РФП — 88,9 % (95 % ДИ: 81,6–93,5 %). Таким образом, сделан предварительный вывод о том, что методика ультразвукового контрастирования не менее эффективна в выявлении СЛУ и оценке их метастатического поражения (точный тест Фишера).

Обсуждение

Начало использования концепции СЛУ и БСЛУ было положено при поиске возможностей минимизации объема лимфодиссекции у больных злокачественными опухолями различной локализации (околоушная слюнная железа, половой член, меланомы кожи конечностей), когда при отсутствии метастатического поражения первого ЛУ, дренирующего лимфу от органа или части тела, был доказан низкий риск лимфогенного метастазирования в других ЛУ в отдаленном периоде, если после БСЛУ лимфодиссекция не проводилась.

У больных РМЖ подмышечная лимфодиссекция сопровождается осложнениями как раннего, так и позднего послеоперационного периода: длительная лимфорея, организация лимфоцеле, воспаление и инфицирование лимфоцеле, лимфедема верхней конечности, отек тканей МЖ после ОСО, нарушение чувствительности верхней конечности, нарушение функции плечевого сустава и т.д. [9].

Изначально идея выполнения БСЛУ рассматривалась для ограниченной группы пациентов с РМЖ (исключительно ранний РМЖ, отсутствие любых признаков возможного метастазирования в подмышечные ЛУ). Результаты исследования ACOSOG Z0011 в 2017 г. продемонстрировали безопасность проведения БСЛУ и отсутствие необходимости выполнения подмышечной лимфодиссекции в определенной группе пациентов [7].

Таблица 2. Коэффициент детекции СЛУ при использовании УЗКП и РФП в различных группах пациентов и кордантность методик детекции

Table 2. Detection value of SLN using contrast agent and radiopharmaceuticals in different groups of patients and the cordance of detection methods

	Кол-во СЛУ (по данным УЗ контрастирования)	УЗКП, %, (95 %ДИ)	РФП, %, (95 %ДИ)	УЗКП+РФП, %, (95 %ДИ)	Кордантность (%)
1 группа (n = 83)	94	97,6 (91,6–99,3 %)	90,4 (82,1–95 %)	97,6 (91,6–99,3 %)	93
2 группа (n = 69)	72	89,9 (80,5–90,5 %)	87 (77– 93 %)	94,2 (86–97,7 %)	88
1+2 группа (n = 152)	166	94,1 (89,1–96,9 %)	88,8 (82,8–92,9 %)	96,1 % (91,7–98,2 %)	91
После проведения БСЛУ и морфологического исследования удаленных СЛУ					
1+2 группа (мтс) n = 44 (18+26)		95,5 (84,9–98,7 %)	88,6 (76–95 %)		
1+2 группа (без мтс) n = 108		93,5 (87,2–96,8 %)	88,9 (81,6–93,5 %)		

В проспективном рандомизированном исследовании SOUND больных РМЖ с размером опухоли до 2 см и отсутствием признаков метастазирования в ЛУ по данным УЗИ рандомизировали в 2 группы: первая группа выполнения БСЛУ, вторая — отсутствия аксиллярного вмешательства. Среди 708 пациентов группы БСЛУ ложноотрицательный результат был получен в 13,7 % случаях (5,1 % — микрометастазы, 8,6 % — макрометастазы, в 0,6 % — 4 или более метастатических ЛУ). Несмотря на это было продемонстрировано, что отсутствие аксиллярной хирургии не уступает БСЛУ.

Дизайн исследования INSEMA идентичен предыдущему исследованию, но в него включали пациентов с РМЖ с размером опухоли ≤ 5 см (79,4 % — pT₁), клинически и эхографически негативными ЛУ (cN₀). Пациенткам выполняли ОСО с последующей лучевой терапией на молочную железу и аксиллярную область [16]. В группе БСЛУ метастазы в СЛУ выявлены в 15 % случаев (3,5 % — макрометастазы, 11,5 % — микрометастазы, в 0,2 % — 4 или более метастатических ЛУ). Выводы исследования при 6-летнем периоде последующего наблюдения были схожи с выводам исследования SOUND. В 2025 г. ожидается публикация первичных результатов исследования BOOG, в котором приняли участие 1644 пациента, а в 2027 г. ожидаются данные исследования NAUTILUS, в котором приняли участие 1734 пациента.

Приведенные выше данные свидетельствуют о высоком проценте пациентов, у которых на предоперационном этапе стадия процесса была занижена (down-stage) [17, 18]. Это могло повлиять на изменение тактики лечения на дооперационном этапе (проведение НАХТ). В группе без аксиллярной хирургии не включены пациенты с возможным поражением ЛУ, которым было бы показано назначение препаратов в адъювантном режиме (например, химиотерапия, ингибиторы CDK4/6) или проведение лучевой терапии.

На современном этапе развития онкологии появляются исследования, посвященные выполнению БСЛУ и разработке показаний к деэскалации аксиллярной хирургии в более широкой популяции пациентов РМЖ, например в зависимости от вида метастаза и количества пораженных ЛУ и у пациентов с полным патоморфозом в метастатическом ЛУ после НАХТ. Расширение показаний к БСЛУ и деэскалации аксиллярной хирургии ведет к более интенсивному поиску методик и технологий детекции СЛУ с более высоким коэффициентом детекции и возможностью применения методики в рутинной онкомаммологической практике.

Детекция СЛУ на дооперационном этапе позволяет выявить, верифицировать СЛУ и снизить коли-

чество ложноотрицательных результатов, особенно в группе пациентов, которым было бы показано проведение ХТ в адъювантном режиме и которые могут его не получить. Целью методики (или сочетания технологий) является минимализация ложноотрицательных результатов; в нашем случае она демонстрирует, с какой частотой метастатические ЛУ остаются не удаленными у пациентов, которым выполняется только БСЛУ маркированного ЛУ.

Общепринятая в настоящее время технология поиска СЛУ основана на маркировке СЛУ с помощью РФП ^{99m}Tc-нанокolloида, средний размер частиц которого может варьировать от 3 до 400 нм; использование частиц размером менее 100 нм позволяет более успешно находить СЛУ [19, 20]. Большинство методических вопросов детекции СЛУ были отражены именно на этой технологии (путь и место введения препарата, поступления РФП к аксиллярным ЛУ при мультицентричных опухолях, предыдущих вмешательствах на МЖ, выраженной жировой клетчатке и т.д.). Поиск СЛУ с РФП отличается высокой частотой детекции СЛУ (>90 %) и низким числом ложноотрицательных заключений (<10 %). Для повышения коэффициента детекции эта методика часто применяется в виде двойной маркировки (например, в сочетании с красителями или флуоресцентными препаратами). В нашем исследовании из 10 пациенток, в анамнезе которых была секторальная резекция МЖ, детекция СЛУ с использованием УЗКП была выполнена успешно у всех пациенток, а при использовании РФП в 1 случае определить СЛУ не удалось. Мультицентричный (мультифокальный) рост опухоли установлен в 25 случаях, при этом СЛУ был выявлен во всех случаях использования УЗ-контрастирования, а радионуклидная методика не выявила СЛУ в одном случае.

Технология флуоресцентной лимфографии с использованием индоцианина зеленого (ICG) последние годы также активно внедряется в клиническую практику и не уступает радионуклидной методике по частоте детекции СЛУ (чувствительность — 96,4 %, специфичность — 100 %, точность — 99,0 %), частота ложноотрицательных результатов — 10,9 %), поэтому может использоваться как самостоятельная методика [9]. Неудачные попытки поиска СЛУ этой методики связаны с техническими особенностями при поиске ЛУ, пересечением лимфатических сосудов и излитием препарата в рану. Вышеописанные методики способны определять СЛУ только на операционном этапе в процессе хирургического вмешательства на аксиллярной зоне и не обеспечивают точную локализацию ЛУ на предоперационном этапе, и, как следствие, не могут рассматриваться для предоперационной оценки с возможной верификацией метастатического пора-

жения на амбулаторном этапе во время первичного стадирования.

Исследования по детекции СЛУ с использованием УЗКП показывают средний уровень детекции более 90 %. Например, в исследовании Li et al., включающем 453 пациента, сообщается об уровне детекции 98,2 %, а Zhong et al. сообщают о 100 % уровне детекции СЛУ [21, 22]. По результатам нашего исследования при сравнении методик детекции СЛУ у пациенток с хирургическим лечением на первом этапе ультразвуковая методика продемонстрировала более высокий коэффициент детекции (97,6 %) в сравнении с радионуклидной методикой (90,4 %), совместное использование выявило высокую коррдантность технологий (93 %). У пациентов второй группы после НАХТ обе методики продемонстрировали сравнимые показатели уровня детекции СЛУ (87–89,9 %), а использование двойной маркировки увеличивало этот показатель до 94,2 %. При исследовании критерия non-inferiority в 1 и 2 группе доказано, что детекция СЛУ с использованием УЗКП не менее эффективна, чем при использовании препарата технефит (различие на +7,2 % в первой группе и +2,9 % во второй группе). При итоговой оценке двух групп пациентов отмечена тенденция высокого уровня детекции СЛУ с УЗКП (94,1 %) и незначительное увеличение этого показателя при применении двойной маркировки (96,1 %).

Анализ выявил высокий уровень выявления СЛУ при использовании контрастного препарата в группе пациентов с метастатическим поражением ЛУ (95,5 %), что делает перспективным применение этой методики не только при детекции и маркировке СЛУ для последующей БСЛУ, но и для возможной верификации и стадирования на амбулаторном этапе.

Заключение

Полученные показатели позволяют утверждать, что применение УЗКП является потенциально инновационной методикой аксиллярного стадирования как у пациентов с хирургическим лечением РМЖ на первом этапе, так и у пациентов после НАХТ, может использоваться как самостоятельная технология для точной и надежной детекции и маркировки СЛУ. Методика отличается высокой точностью, быстротой, воспроизводимостью, отсутствием лучевой нагрузки и хорошей переносимостью.

Список литературы/ References

1. Puig Carlos A, et al. National Trends in the Use of Neoadjuvant Chemotherapy for Hormone Receptor-Negative Breast Cancer: A National Cancer Data Base Study. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(5):1242-50. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5733-y>

2. Esposito E, Di Micco R, Gentilini OD. Sentinel node biopsy in early breast cancer. A review on recent and ongoing randomized trials. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 2017;36:14-9. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.08.006>
3. Manca Gianpiero, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Indications, Contraindications, and Controversies. *Clinical Nuclear Med*. 2016;41(2):126-33. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000985>
4. Vanni Gianluca, et al. Delay in Breast Cancer Treatments During the First COVID-19 Lockdown. A Multicentric Analysis of 432 Patients. *Anticancer Res*. 2020;40(12): 7119-25. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14741>
5. Bing AU, et al. Pooled long-term outcomes from two randomized trials of axillary node sampling with axillary radiotherapy versus axillary node clearance in patients with operable node-positive breast cancer. *British J Surg*. 2016;103(1):81-7. <https://doi.org/10.1002/bjs.9952>
6. de Boniface, Jana, et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *New England J Med*. 2024;390(13):1163-75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313487>
7. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(10):918-26. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>
8. Liu Jieqiong, et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget*. 2016;7(17): 24848-59. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6664>
9. Портной С, Кузнецов А, Шакирова Н и др. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы cT₁₋₄N₀M₀: высокие диагностические возможности. *Вопросы онкологии*. 2019;65(2):243-49. Portnoy SM, Kuznetsov AV, et al. Sentinel lymph node biopsy using fluorescent lymphography in cT₁₋₄N₀M₀: breast cancer patients: high diagnostic capabilities. *Voprosy onkologii*. 2019;65(2):243-49.
10. Krag D N, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical oncology*. 1993;2(6):335-9; discussion 340. [https://doi.org/10.1016/0960-7404\(93\)90064-6](https://doi.org/10.1016/0960-7404(93)90064-6)
11. Криворотко ПВ, Новиков СН, Табагуа ТТ и др. Метод определения сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы с помощью радиоизотопной и/или флуоресцентной методик. Учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. — Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2024. Krivorotko PV, Novikov SN, Tabagua TT, et al. Method for determining sentinel lymph nodes in breast cancer using radioisotope and/or fluorescence techniques. A textbook for doctors and students in the system of higher and additional professional education. St. Petersburg. 2024.
12. Bargon Claudia A, et al. Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Patients Through Fluorescent Imaging Using Indocyanine Green: The INFLUENCE Trial. *Annals of Surg*. 2022;276(5):913-20. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005633>
13. Omoto Kiyoka, et al. Sentinel node detection in breast cancer using contrast-enhanced sonography with 25 % albumin--Initial clinical experience. *Journal of clinical ultrasound: JCU*. 2006;34(7):317-26.

- <https://doi.org/10.1002/jcu.20241>
14. Sever A, et al. Preoperative localization of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography in patients with breast cancer. The British J Surg. 2009;96(11):1295-9.
<https://doi.org/10.1002/bjs.6725>
 15. Cui Qiuxia, et al. Contrast-enhanced ultrasound-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a prospective cohort study. World J Surg Oncol. 2023 8 May;21(1):143.
<https://doi.org/10.1186/s12957-023-03024-7>
 16. Reimer Toralf, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer — Primary Results of the INSEMA Trial. New England J Med. 2025;392(11):1051-64.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412063>
 17. Classe Jean-Marc, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast Cancer Res Treat. 2019;173(2): 343-52. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7>
 18. Zheng Mingjie, et al. Optimal Selection of Imaging Examination for Lymph Node Detection of Breast Cancer With Different Molecular Subtypes. Frontiers in Oncology. 13 Jul. 2022;12:762906.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.762906>
 19. Криворотко ПВ, Канаев СВ, Семиглазов ВФ и др. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2015;61(3):418-23.
Krivorotko PV, Kanaev SV, et al. Methodological problems of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Voprosy oncologii. 2015;61(3):418-23.
 20. Петровский АВ, Афанасьева КВ, Гончаров МО и др. Использование различных радиофармпрепаратов при биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Радиационная онкология и ядерная медицина. 2013(1):85-89.3.
Petrovsky AV, Afanaseva KV, Goncharov MO, et al. Use various radiopharmaceuticals in sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Radiation oncology and nuclear medicine. 2013(1):85-89.3.
 21. Li Juan, et al. How Pre-operative Sentinel Lymph Node Contrast-Enhanced Ultrasound Helps Intra-operative Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Initial Experience. Ultrasound in Medicine & Biology. 2019;45(8):1865-73.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.04.006>
 22. Zhong Jieyu, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. Ultrasound in Medicine & Biology. 2018;44(7):1371-78.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.03.005>

Вклад авторов

Бикеев Ю.В.: формулирование идеи, целей и задач, проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных;
Родионова М.В.: развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных;
Сенча А.Н.: развитие ключевых целей и задач, проведение исследований, в частности сбор данных,
Колядина И.В.: развитие ключевых целей и задач, проведение исследований, рецензирование текста статьи;
Родионов В.В.: развитие ключевых целей и задач, внесением ценных замечаний;
Кометова В.В.: анализ и интерпретация полученных данных, предоставление данных по морфологическому исследованию.
Зайцев Н.А.: обзор литературы, анализ и интерпретация полученных данных

Authors' contributions

Y.V. Bikeev: create an idea, aims and objectives, research, analysis and interpretation results;
Rodionova M.V.: development of key goals and objectives, analysis and interpretation results;
Sencha A.N.: development of key goals and objectives, conducting research, in particular data collection,
Kolyadina I.V.: development of key goals and objectives, conducting research, reviewing the text of the article;
Rodionov V.V.: development of key goals and objectives, making valuable comments;
Kometova V.V.: analysis and interpretation of the data obtained, provision of data on morphological research.
Zaitsev N.A.: literature review, analysis and interpretation of the data obtained

Information about the authors

Yury V. Bikeev, <https://orcid.org/0009-0000-3757-5025>
Mariya V. Rodionova, <https://orcid.org/0000-0003-1540-5644>
Alexandr N. Sencha, <https://orcid.org/0009-0005-1597-1920>
Irina V. Kolyadina, <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>
Valery V. Rodionov, <https://orcid.org/0000-0002-4589-3645>
Vlada V. Kometova, <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>
Nikita A. Zaytsev, <https://orcid.org/0000-0002-7303-7213>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 17.07.2025.

Принята к публикации: 01.09.2025.

Опубликована online: 26.12.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Original article.

Received: 17.07.2025.

Accepted for publication: 01.09.2025.

Published online: 26.12.2025.