

ОБЗОРЫ REVIEWS

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-88-96

УДК: 618.19-006.6+616.428]-07

Для цитирования: *Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И., Старкова М.В., Казарян Л.П., Волкова Ю.И., Багдасарова Д.В., Аблицова Н.В., Скрепцова Н.С., Усов Ф.Н.* Методы диагностики сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 88–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-88-96.

For citation: *Zikiryakhodzhaev A.D., Grushina T.I., Starkova M.V., Kazaryan L.P., Volkova Yu.I., Bagdasarova D.V., Ablitsova N.V., Skreptsova N.S., Usov F.N.* Methods for sentinel lymph node detection in patients with breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 88–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-88-96.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.Д. Зикиряходжаев^{1,2}, Т.И. Грушина³, М.В. Старкова¹, Л.П. Казарян^{1,2},
Ю.И. Волкова¹, Д.В. Багдасарова¹, Н.В. Аблицова¹, Н.С. Скрепцова¹,
Ф.Н. Усов¹**

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия¹

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: mariannastarkova@gmail.com¹

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия²

Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2/4²

Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия³

Россия, 105120, г. Москва, ул. Земляной Вал, 53³

Аннотация

Цель исследования – представить различные методы диагностики сторожевых лимфатических узлов, рассмотрев их достоинства и недостатки. **Материал и методы.** Проведен поиск статей, опубликованных в базах Pubmed, MedLine, РИНЦ, РГБ за 1970–2018 гг. Из 150 проанализированных публикаций в обзор вошли 50. **Результаты.** В настоящее время биопсия сторожевого лимфатического узла (СЛУ) стала достойной альтернативой традиционной хирургии на лимфатических путях при раннем раке молочной железы (РМЖ). Благодаря данной методике снизилось количество послеоперационных осложнений, вызванных лимфодиссекцией, а качество жизни больных значительно возросло. С момента появления и до настоящего времени накопилось большое количество техник определения СЛУ, каждая из которых имеет свои плюсы и минусы. **Заключение.** Несмотря на большое количество методов детекции СЛУ, вопрос об оптимальной технике в настоящее время остается дискуссионным.

Ключевые слова: рак молочной железы, сторожевой лимфатический узел, биопсия сторожевого лимфатического узла, индоцианин зеленый, ферромагнетики, радиоизотопный метод, контрастный метод, КТ-лимфография.

METHODS FOR SENTINEL LYMPH NODE DETECTION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

A.D. Zikiryakhodzhaev^{1,2}, T.I. Grushina³, M.V. Starkova¹, L.P. Kazaryan^{1,2},
Yu.I. Volkova¹, D.V. Bagdasarova¹, N.V. Ablitsova¹, N.S. Skreptsova¹,
F.N. Usov¹

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center- branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia¹

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284-Moscow, Russia¹. E-mail: mariannastarkova@gmail.com¹

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia¹

2, Bolshaya Pirogovskaya Street, 119991-Moscow, Russia²

Moscow Research and Practical Centre for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Health Department, Moscow, Russia³

53, Zemlyanoy Val, 105120-Moscow, Russia³

Abstract

Objective: to provide various methods for sentinel lymph node detection considering their advantages and disadvantages. **Material and Methods.** The search of the relevant articles published in Pubmed, MedLine, RINTs, etc. database was conducted. 49 publications from 1970 to 2018 were analyzed. **Results.** Currently, sentinel lymph node biopsy (SLN biopsy) has become a worthy alternative to traditional lymphatic surgery for early breast cancer. SLN biopsy significantly decreases the number of postoperative complications caused by lymphadenectomy and improves the quality of life of cancer patients. So far, a large number of SLN detection techniques have accumulated. Each of these techniques has its own advantages and disadvantages. **Conclusion.** Despite a large number of SLN detection methods, the question of the optimal technique is currently debatable.

Key words: breast cancer, sentinel lymph node; sentinel lymph node biopsy, indocyanine green, ferromagnetic, radioisotope method, contrast method, CT lymphography.

Концепция биопсии сторожевого лимфатического узла (СЛУ) основывается на предположении об определенной последовательности метастатического распространения в регионарные лимфатические узлы и анатомических особенностях лимфатического оттока от того или иного органа. При этом сторожевым является один или несколько регионарных лимфатических узлов, в которые в первую очередь попадают опухолевые клетки, мигрирующие с током лимфы. Выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла с последующим гистологическим исследованием позволяет получить представление о распространенности опухолевого процесса. В настоящее время в клинической практике применяются различные методы детекции СЛУ, среди которых можно выделить контрастный, радиоизотопный, флуоресцентный, магнитный методы, контрастную лимфографию, ультразвуковой метод с контрастным усилением.

Контрастный метод

Из всех методов определения СЛУ контрастный метод был один из самых первых, который в 1970 г. впервые предложили К. Kett et al. С помощью введения синего красителя в зону ареолы они отметили, что краситель распределяется в один лимфатический узел, назвав его узлом Зоргиуса, а затем

постепенно в остальные лимфатические узлы, расположенные вокруг подключичной вены [1]. D. Morton, A.E. Giuliano (1990) провели клиническое исследование применения метода контрастирования СЛУ как при меланоме, так и в случае РМЖ с использованием двух различных красителей: Patent blue V или Isosulfan blue [2, 3]. R. Simmons (2001) предложил использовать Methylene blue в качестве более дешевой альтернативы. В настоящее время ведется дискуссия по поводу использования этих трех красителей, в некоторых странах они запрещены к применению из-за наличия серьезных побочных эффектов, в то время как в ряде других стран исследования данных препаратов до сих пор продолжаются.

Iso-sulfan blue (Lymphazurin blue) – первоначально использовался как окрашивающий агент в текстильной, косметической, бумажной и кожаной промышленности [4]. Он хорошо связывается с альбумином и другими белками и поглощается лимфатической системой, что делает его подходящим для выполнения биопсии СЛУ [5]. При его использовании были зарегистрированы такие побочные явления, как: длительная окраска кожных покровов в месте введения, тахикардия, аллергические реакции, включая анафилактический шок, оказание влияния на пульсоксиметрию (прибор

расценивает краситель как дезоксигенированную кровь) [49].

Patent Blue V dye (Alphazurine, Sulfan blue, Patent blue violet, Patent blue pure) – первоначально использовался как пищевой краситель, а также в косметической, текстильной и бумажной промышленности [10]. Рекомендован к использованию ABS (Association of Breast Surgery) для выполнения биопсии СЛУ (БСЛУ) в Великобритании. Его механизм действия и ряд побочных явлений похожи на таковые у Iso-sulfan blue [11, 12].

Methylene blue – темно-зеленый кристаллический порошок, в растворе приобретает темно-синий цвет. Применяется в медицинских целях как диагностический, так и терапевтический препарат. Описаны его побочные реакции, схожие с предыдущими красителями, кроме того, отмечено возникновение некроза кожи и мягких тканей в месте введения агента [13].

Что касается диагностической значимости красителей, то особого внимания заслуживает недавно проведенный метаанализ, включивший в себя 21 исследование, посвященное оценке диагностической значимости красителя как самостоятельно, так и в комбинации с радиоизотопом. По данным метаанализа, средний показатель детекции СЛУ при использовании только красителя составил $85,9 \pm 9,8$ % (65–98 %). При этом при использовании Patent Blue V этот показатель равнялся $83,2 \pm 10,3$ % (65–96 %), Methylene blue – $86,7 \pm 9,3$ % (73–98 %), Iso-Sulfan blue – $86,7 \pm 9,3$ % (73–98 %). Отмечено, что Patent Blue V немного уступает в показателях детекции СЛУ своим конкурентам. Ложноотрицательные результаты при использовании только красителя для БСЛУ составили $11,5 \pm 7,4$ % (0–23 %), в том числе для Patent Blue V – $13,2 \pm 8,4$ % (4–23 %), для Methylene Blue – $6,4 \pm 8,2$ % (4–16 %), для Iso-Sulfan blue – $13,3 \pm 2,0$ % (11–15 %), что свидетельствует о преимуществе при использовании препарата Methylene Blue [14].

При использовании красителя в комбинации с радиоизотопным коллоидом (РК) показатели детекции СЛУ существенно увеличиваются – до $95,0 \pm 5,6$ % (82–100 %). При этом в случае сочетания Patent Blue V и РК средний показатель детекции СЛУ составил $94,7 \pm 5,6$ % (83–100 %), Methylene blue и РК – $97,7 \pm 2,3$ % (94–100 %), Iso-Sulfan blue и РК – $93,4 \pm 7,0$ % (73–98 %). Таким образом, краситель Methylene blue обладает наиболее высокими показателями детекции и наиболее низкими показателями ложноотрицательного результата как при использовании в монорежиме, так и в сочетании с РК [14].

Радиоизотопный метод

Для радиоизотопного метода исследования СЛУ используют коллоид, меченный ^{99m}Tc . Результаты радиоизотопного метода во многом зависят от

размера частиц коллоида и от величины интерстициального давления. Большие частицы (>200 нм) могут задержаться в месте инъекции, а маленькие (<5 нм) могут быстро распределиться не только в «сторожевой», но и в лимфатические узлы второго и третьего порядка. Оптимальным размером частиц считается 10–200 нм. Вид коллоида, используемого для данного метода, зависит от доступности его в каждой стране. Так, в США используют коллоид серы, меченный ^{99m}Tc (размер частиц составляет от 350–5000 нм, после фильтрации через мембрану с порами в 0,1 или 0,2 мм средний размер частиц составляет 100–200 нм), в Европе – человеческий сывороточный альбумин, меченный ^{99m}Tc (средний размер частиц 50–80 нм), в Австралии и Канаде – трисульфид сурьмы, меченный ^{99m}Tc (средний размер частиц 3–30 нм) [15, 16].

Согласно одному из основных метаанализов, включившему в себя данные о 8000 пациентов, которым выполнили биопсию СЛУ с использованием радиоизотопного метода как единственного, средний показатель детекции СЛУ составил 97 %, а среднее значение ложноотрицательного результата – 7,4 % [17]. При комбинации радиоизотопного коллоида и синего красителя отмечено улучшение показателей детекции (ОШ=2,03, 95 % ДИ 1,53–2,69, $p < 0,05$). При этом частота ложноотрицательных результатов при комбинации двух методов значительно не изменяется, составляя 7,5 % (95 % ДИ 4,8–11,5 %) [18].

В Российской Федерации в настоящее время нет официально зарегистрированных радиоизотопных коллоидов, однако в рамках клинических исследований и протоколов используют препарат «Технефит» для диагностики сторожевых лимфатических узлов [19]. В 2016 г. в Томском политехническом университете в рамках проекта N 16.N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием- ^{99m}Tc гамма-оксида алюминия» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу») был разработан оригинальный РФП на основе меченного технецием- ^{99m}Tc гамма-оксида алюминия ($^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$) с размером частиц 52–77 нм. В клиническом исследовании было доказано, что $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ активно накапливается (по сравнению с зарубежными аналогами до 12 %) в СЛУ и может быть применен с целью их определения [20].

Флуоресцентный метод

Индоцианин зеленый (ICG, Indocyanine green).

В основном данный препарат используется для оценки функции печени, сердечного выброса и реже для оценки перфузии свободных микрохирургических лоскутов. ICG полностью связывается с белками плазмы крови. Для получения эффекта

свечения используется источник света, близкий к инфракрасному диапазону. Данный краситель поглощает свет в диапазоне длины волны примерно 800 нм. При детекции сторожевого лимфатического узла, как правило, вводят от 1 до 5 мл красителя (5–15 мг) подкожно или внутривожно в ретроареолярную или параареолярную зоны. После чего выполняют массаж молочной железы в течение 2–5 мин [21]. Для визуализации свечения используют различные аппараты, такие как Photodynamic Eye (PDE; Hamamatsu, Japan), Fluobeam 800 (Fluoptics, France), Spy Elite (Novadaq, Canada), Vitom Fluorescence Camera (Karl Storz, Germany) и др., позволяющие произвести оценку накопления контраста как в черно-белом свете, так и в цветном [22, 23]. После введения препарата на коже визуализируется светящаяся «дорожка» от места введения в сторону подмышечной впадины, которая облегчает оценку локализации СЛУ. Через 5–10 мин после введения возможно выполнение кожного разреза на 2–3 см дальше от места окончания свечения «дорожки» с целью профилактики разреза лимфатических капилляров и диффузного распределения препарата в операционной ране [24].

Использование метода ICG для определения сторожевого лимфатического узла зарекомендовало себя как простой и эффективный способ. Он используется либо самостоятельно, либо в сочетании с красителем Blue dye или радиоизотопом [25–29]. Во всех исследованиях используют широкий спектр доз ICG, а стандартизация с точки зрения концентрации препарата и введенного объема является важной составляющей оценки эффективности. Несмотря на это, авторы делают вывод, что концентрация препарата <5 мг/мл и объем ≥ 2 мл улучшают показатели детекции СЛУ [29]. Во многих исследованиях авторы использовали сразу несколько методов определения СЛУ на одном пациенте, без учета того, что одна методика может потенцировать или ослаблять другую. В связи с этим, по данным опубликованного метаанализа, показатель детекции сторожевого лимфатического узла с использованием ICG варьировал от 93 % до 100% (объединенный показатель составил 98 %, 95 % ДИ 96–99 %) [30]. Также было отмечено, что метод ICG превосходит контрастный метод с использованием Blue dye в определении СЛУ (фиксированное ОШ 18,37, 95 % ДИ 8,63–39,10; $p=0,0001$) и сопоставим с методом использования радиоизотопного коллоида (случайное ОШ 0,81; 95 % ДИ 0,03–24,29; $p=0,90$) [31]. В одном из последних опубликованных метаанализов было также подтверждено, что показатели детекции СЛУ одинаковы при использовании метода ICG и метода с радиоизотопным коллоидом (фиксированное ОШ 1,29, 95 % ДИ 0,87–1,80; случайное ОШ 1,32, 95 % ДИ 0,54–3,18) [32]. Кроме того, была выполнена оценка детекции именно метастатически пораженных СЛУ методом ICG и радиоизотопным

методом (случайное ОШ 1,90, 95 % ДИ 0,74–4,86) и выявлено, что в группе ICG детекция метастатических СЛУ выше [32]. В отличие от Blue dye, ICG обладает более мелким размером молекул, что способствует более быстрой его транспортировке по лимфатическим сосудам и накоплению в несколько большем количестве СЛУ, чем в случае с Blue dye (среднее количество удаленных СЛУ при ICG – 3–5,4, при Blue dye – 1–2,4) [31]. Одним из преимуществ ICG перед стандартной техникой является отсутствие его радиоактивности как для пациента, так и для персонала. Однако специальное оборудование, необходимое для визуализации ICG, отличается достаточно высокой стоимостью. Основные противопоказания к использованию ICG – аллергические реакции на препараты йода, гипертиреоз, аденома щитовидной железы.

Флуоресцеин натрия (Fluorescein). Раствор 10 % флуоресцеина натрия является широко доступным и недорогим (в сравнении с ICG) флуоресцентным красителем, который широко применяется в офтальмологии [33] и хирургии злокачественных новообразований головного мозга [34, 35]. Также описано его успешное использование для диагностики СЛУ при колоректальном раке [36]. Для активации данного флуоресцентного красителя необходим только источник синего света, без специального оборудования. Как и в случае ICG, при использовании Флуоресцеина не было описано серьезных побочных эффектов. Флуоресцеин обладает еще более низкой молекулярной массой, чем ICG, что может привести к большему количеству лимфатических узлов, удаленных при биопсии СЛУ. Согласно ранним результатам рандомизированного исследования, показатели детекции СЛУ с помощью Флуоресцеина и Blue dye сопоставимы с показателями детекции СЛУ с помощью стандартной комбинации (использование радиоизотопного коллоида и Blue dye) [37]. Из-за своей небольшой стоимости и простоты воспроизведения данная методика может быть достаточно привлекательной для развивающихся стран и стран, где отсутствует возможность использования других методов детекции СЛУ [21].

Ферромагнетики

Изначально парамагнитные наночастицы использовались в качестве контраста при выполнении МРТ для выявления occultных метастазов [38, 39]. Эффект накопления наночастиц в опухолевой ткани происходит преимущественно за счет пассивного таргетинга вследствие усиления проницаемости опухолевой ткани. Активно растущая опухолевая ткань, более 2 мм³, нуждается в диффузии питательных веществ и кислорода, за счет чего происходит активный рост питающих сосудов. Постоянный процесс формирования сосудов приводит к истончению их стенок и появлению расширенных щелей между соединениями сосу-

дов, что способствует лучшему проникновению парамагнитных наночастиц в опухолевую ткань и ее лучшей детекции с помощью МРТ [40, 41].

Альтернативным способом использования парамагнитных наночастиц является определение с их помощью СЛУ. Данный метод основан на использовании суперпарамагнитных наночастиц оксида железа (SPIO – superparamagnetic iron oxide) и портативного магнитометра. Размер наночастиц варьирует от 20 до 60 нм, и, в отличие от стандартной процедуры определения сторожевого лимфатического узла с помощью радиоизотопного коллоида, период от введения препарата до детекции СЛУ составляет от 20 мин до 7 дней. Портативный магнитометр позволяет дистанционно, по аналогии с гамма-датчиком при использовании радиоизотопного коллоида, определить локализацию СЛУ. После подкожного введения раствора SPIO он распределяется, накапливается в СЛУ и окрашивает последний в коричневый цвет, что дополнительно способствует его визуальной детекции во время операции. Интраоперационно ферромагнитный сигнал может быть присутствием металлических инструментов в операционном поле. Основными противопоказаниями к проведению данной процедуры являются аллергические реакции на препараты железа, гемохроматоз, наличие кардиостимулятора и присутствие железных инородных тел в грудной клетке [21]. Согласно метаанализу, включившему в себя 7 наиболее крупных международных исследований, средний показатель детекции сторожевого лимфатического узла с помощью SPIO составляет 96,8 % (94,2–99,0 %), в то время как при стандартной процедуре определения СЛУ с помощью радиоизотопа средний показатель составил 97,1 % (94,4–98,0 %). Таким образом, показатели детекции СЛУ с помощью SPIO не хуже, чем показатели детекции СЛУ с помощью радиоизотопа (разница рисков (RR), – 0,00, ДИ 95 %; $p=0,690$). Общее количество удаленных СЛУ в группе SPIO больше и составило 2113 (1,9 на одного пациента), чем в группе радиоизотопного коллоида, – 2000 (1,8 на одного пациента) (RR – 0,05, 0,03–0,06; $p=0,003$). Ложноотрицательные результаты при стандартной технике наблюдались в 10,9 % (6–22 %), при использовании SPIO – в 8,4 % (2–22%) (RR – 0,03, 0,00–0,06; $p=0,551$). Кроме того, отмечено, что сигнал, поступающий от намагниченных частиц во время операции, значительно ниже, чем при использовании гамма-детектора [42]. Таким образом, одним из преимуществ SPIO перед стандартной техникой является отсутствие его радиоактивности как для пациента, так и для персонала. Возможно, в скором времени этот метод потеснит использование радиоизотопного коллоида, но, к сожалению, данный препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

КТ-лимфография

Данное исследование, разработанное в Японии, является безоперационным методом исследования лимфоузлов. В основном его используют в дополнение к окрашиванию СЛУ с помощью Blue dye или ICG. За сутки до операции выполняют 3D КТ-лимфографию с использованием 4 мл йопамидола, введенного внутривожно в периареолярную область или подкожно в подсосковую зону. После небольшого массажа молочной железы выполняют 3D КТ сканирование с реконструкцией лимфатических узлов и лимфатических протоков. Метастатическими считаются те лимфоузлы, которые не окрасились или окрасились плохо (<50 %) [43]. Другими идентификаторами метастатических лимфоузлов являются дефекты окраски (частичная окраска, пестрая окраска или окраски в виде «клешни краба»), а также расширенные или застойные лимфатические сосуды [44]. Локализацию таких лимфоузлов отмечают на коже и оценивают совпадение со сторожевым лимфоузлом, определенным с помощью метода Blue dye или ICG. Показатель детекции сторожевого лимфоузла с помощью КТ-лимфографии на предоперационном этапе составляет 98–100 %, интраоперационно – 100 % [43–45]. Кроме того, отмечено, что КТ-лимфография имеет достаточно высокий уровень ложноотрицательных и ложноположительных результатов – 17,9 % и 16,4 % соответственно [43]. Несмотря на это, авторы делают выводы, что данная процедура является простым и легко осуществимым дополнением к биопсии СЛУ с помощью красителей и, возможно, в скором будущем, сыграет роль в стадировании подмышечных лимфоузлов без биопсии СЛУ.

CEUS

Contrast-Enhanced Ultrasound Scan (CEUS) – ультразвуковое исследование, усиленное контрастом, подразумевает использование контрастного препарата и ультразвукового аппарата со специальным режимом. Динамические изображения, полученные во время исследования, способствуют определению локализации сторожевого лимфатического узла, по аналогии с предыдущими методами. Ультразвуковые контрастные препараты второго поколения (например, SonoVue фирмы Bracco, Милан, Италия; Definity фирмы Lantheus Medical Imaging, США; и Sonazoid фирмы Daiichi Sankyo, Токио, Япония) состоят из микропузырьков, наполненных различными газами. Препарат Definity содержит газ октафлуоропропан в липидной оболочке, а препарат SonoVue – гексафторид серы (SF6) в фосфолипидной оболочке. SF6 является инертной молекулой, которая не вступает в реакции в организме человека [46]. После разрушения микропузырьков газ SF6 выделяется из организма через легкие без прохождения через печень или почки. Препарат Sonazoid содержит перфторбутан

в гидрогенизированном фосфатидилсерине яйца (HEPS). Несмотря на то, что в мировой литературе не описано ни одного побочного эффекта данного препарата, HEPS может быть воспринят иммунной системой человека как чужеродный белок [47].

Согласно опубликованным данным, для определения СЛУ контрастный препарат (SonoVue 0,2–0,5 мл [48] или Sonazoid 2 мл [49]) вводят внутривенно или подкожно в периареолярную зону в области верхне-наружного квадранта или в подсосковую зону. Затем выполняют массаж молочной железы в течение нескольких минут и с помощью ультразвукового датчика наблюдают распределение микропузырьков по лимфатическим сосудам и их накопление в первом лимфатическом узле. После чего в стандартном режиме серой шкалы выполняют тонкоигольную аспирационную биопсию или кор-биопсию необходимого лимфоузла [48].

CEUS имеет достаточной большой потенциал для диагностики СЛУ без хирургического вмешательства. Показатель детекции СЛУ варьирует от 70 до 100 %. Авторы метаанализа, включившего

в себя 4 крупных исследования, отмечают, что метод CEUS обладает относительно низким средним показателем чувствительности – 54 % (95 % ДИ 47–61 %) и высоким средним показателем специфичности – 100 % (95 % ДИ 99–100 %). Частота ложноотрицательных результатов составила 8–17 % [50]. Данная методика пока не получила широкого распространения ввиду необходимости оснащения клиник специальным оборудованием и контрастным препаратом.

Заключение

Поиск метода точной клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов является перспективным направлением в современной онкологии в связи с тенденцией к индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определению показаний к органосохраняющему лечению. Использование каждой конкретной методики определения сторожевого лимфатического узла во многом зависит от доступности тех или иных диагностических препаратов и от оснащенности клиники.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kett K., Varga G., Lukács L. Direct lymphography of the breast. *Lymphology*. 1970; 1: 3–12.
2. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Sep; 220(3): 391–8; discussion 398–401. doi: 10.1097/00000658-199409000-00015.
3. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., Foshag L.J., Cochran A.J. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992 Apr; 127(4): 392–9. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.
4. Cimmino V.M., Brown A.C., Szocik J.F., Pass H.A., Moline S., De S.K., Domino E.F. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy a common event. *Surgery*. 2001; 130(3): 439–42. doi: 10.1067/msy.2001.116407.
5. Albo D., Wayne J.D., Hunt K.K., Rahlfs T.F., Singletary S.E., Ames F.C., Feig B.W., Ross M.I., Kuerer H.M. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2001 Oct; 182(4): 393–8. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00734-6.
6. Coleman R.L., Whitten C.W., O'Boyle J., Sidhu B. Unexplained decrease in measured oxygen saturation by pulse oximetry following injection of Lymphazurin 1% (isosulfan blue) during a lymphatic mapping procedure. *J Surg Oncol*. 1999 Feb; 70(2): 126–9. doi: 10.1002/(sici)1096-9098(199902)70:2<126::aid-jso12>3.0.co;2-p.
7. Momeni R., Ariyan S. Pulse oximetry declines due to intradermal isosulfan blue dye: a controlled prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2004 Apr; 11(4): 434–7. doi: 10.1245/ASO.2004.05.015.
8. Sadiq T.S., Burns W.W., Taber D.J., Damitz L., Ollila D.W. Blue urticaria: a previously unreported adverse event associated with isosulfan blue. *Arch Surg*. 2001 Dec; 136(12): 1433–5. doi: 10.1001/archsurg.136.12.1433.
9. Sprung J., Tully M.J., Ziser A. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel node lymphadenectomy for breast cancer. *Anesth Analg*. 2003 Apr; 96(4): 1051–3. doi: 10.1213/01.ane.0000048709.61118.52.
10. Wöhrl S., Focke M., Hinterhuber G., Stingl G., Binder M. Near-fatal anaphylaxis to patent blue V. *Br J Dermatol*. 2004 May; 150(5): 1037–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05931.x.
11. Association of Breast Surgery Guidelines, Association of Breast Surgery; Use of Blue dye for SLNB 2009. 2012; 1–3.
12. Tsopelas C., Sutton R. Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med*. 2002; 10 (43): 1377–1382.
13. Ghiassi S., Sun Y.S., Kim V.B., Scott C.M., Nifong L.W., Roton-do M.F., Chitwood Jr W.R. Methylene Blue Enhancement of Resuscitation After J Trauma Acute Care Surg. 2004; 57(3): 515–521.
14. Peek M.C., Charalampoudis P., Anninga B., Baker R., Douek M. Blue dye for identification of sentinel nodes in breast cancer and malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncology*. 2017; 5(13): 455–467. doi: 10.2217/fo-2016-0255.
15. Cody H.S. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Breast cancer* (Tokyo, Japan). 1999; 1 (6): 13–22.
16. Giammarile F., Alazraki N., Aarsvold J.N., Audisio R.A., Glass E., Grant S.F., Oyen W.J. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2013; 12 (40): 1932–1947.
17. Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006; 1 (106): 4–16.
18. He P.S., Li F., Li G.H., Guo C., Chen T.J. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A systematic review. *BMC Cancer*. 2016; 16: 107. doi: 10.1186/s12885-016-2137-0.
19. Дашиян Г.А., Криворотко П.В., Новиков С.Н. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. СПб., 2015. 44 с. [Dashyan G.A., Krivorotko P.V., Novikov S.N. Biopsy of sentinel lymph nodes in breast cancer. SPb., 2015. 44 p. (in Russian)].
20. Doroshenko A., Chernov V., Medvedeva A., Zeltchan R., Slonimskaya E., Varlamova N., Sinilkin I., Skuridin V., Dergilev A. The first experience of using of ^{99m}Tc-Al₂O₃ for detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 2016. 135(1): 012011.
21. Goyal A. New Technologies for Sentinel Lymph Node Detection. *Breast Care*. 2018; 5 (13): 349–353. doi: 10.1159/000492436.
22. DSouza A.V., Lin H., Henderson E.R., Samkoe K.S., Pogue B.W. Review of fluorescence guided surgery systems: identification of key performance capabilities beyond indocyanine green imaging. *J Biomed Optics*. 2016; 8 (21): 080901. doi: 10.1117/1.JBO.21.8.080901.
23. Papathelemis T., Jablonski E., Scharl A., Hauzenberger T., Gerken M., Klinkhammer-Schalke M., Scharl S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients by means of indocyanine green using the Karl Storz VITOM® fluorescence camera. *J BioMed Res Intern*. 2018; 10(6251468): 1–8. doi: 10.1155/2018/6251468.
24. Grischke E.M., Röhm C., Hahn M., Helms G., Brucker S., Wallwiener D. ICG Fluorescence Technique for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Results of a Prospective Open-label Clinical Trial. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015; 9(75): 935–940. doi: 10.1055/s-0035-1557905.
25. Ballardini B., Lissidini G., Veronesi P. The indocyanine green method is equivalent to the (^{99m}Tc)-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: A concordance and validation study. *Fluorescence Imaging for Surgeons: Concepts and Applications*. 2015; 12(39): 255–266.
26. Samorani D., Fogacci T., Panzini I., Frisoni G., Accardi F.G., Ricci M., Tassinari D. The use of indocyanine green to detect sentinel

nodes in breast cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 1(41): 64–70. doi: 10.1016/j.ejso.2014.10.047.

27. *Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Rietbergen D.D., van der Hiel B., van der Vorst J.R., Liefers G.J., Vahrmeijer A.L.* Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg*. 2013; 8(100): 1037–1044.

28. *Sugie T., Sawada T., Tagaya N., Kinoshita T., Yamagami K., Suwa H., Toi M.* Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013; 7(20): 2213–2218.

29. *Xiong L., Gazyakan E., Yang W., Engel H., Hünerbein M., Kneser U., Hirche C.* Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: A meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 7(40): 843–849. doi: 10.1016/j.ejso.2014.02.228.

30. *Zhang X., Li Y., Zhou Y., Mao F., Lin Y., Guan J., Sun Q.* Diagnostic Performance of Indocyanine Green-Guided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016; 6(11): 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0155597.

31. *Ahmed M., Purushotham A.D., Douek M.* Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014; 8(15): e351–e362. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70590-4.

32. *Sugie T., Ikeda T., Kawaguchi A., Shimizu A., Toi M.* Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early stage breast cancer: a metaanalysis. *Int J Clin Oncol*. 2016; 22(1): 11–17. doi: 10.1007/s10147-016-1064-z.

33. *Marmor M.F., Ravin J.G.* Fluorescein Angiography. *Arch Ophthalmol*. 2011; 7(129): 943.

34. *Okuda T., Kataoka K., Yabuuchi T., Yugami H., Kato A.* Fluorescence-guided surgery of metastatic brain tumors using fluorescein sodium. *J Clin Neurosci*. 2010; 1(17): 118–121.

35. *Okuda T., Yoshioka H., Kato A.* Fluorescence-guided surgery for glioblastoma multiforme using high-dose fluorescein sodium with excitation and barrier filters. *J Clin Neurosci*. 2012; 12(19): 1719–1722.

36. *Haven N.* 1% Lymphazurin vs 10% Fluorescein for Sentinel Node Mapping in Colorectal Tumors. *Arch Surg*. 2004; 139: 1180–1184.

37. *Srivatsava A., Suresh J., Ranjan P., Kumar A., Kataria K., Dhar A., Vathulru S.* Fluorescent fluorescein with methylene blue compared to radioactive sulphur colloid with methylene blue: a randomised comparison. *Proc SABCS*. 2017; abstr.: PD2-03.

38. *Harisinghani M.G., Weissleder R.* Sensitive, noninvasive detection of lymph node metastases. *PLoS Med*. 2004; 1: 66. doi: 10.1371/journal.pmed.0010066.

39. *Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F., Deserno W.M., Tabatabaei S., van de Kaa C.H., Weissleder R.* Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2491–2499. doi: 10.1056/NEJMoa022749.

40. *Белянина И.В., Замай С.С., Коловская О.С., Замай Г.С., Гаранжа И.В., Григорьева В.В., Кичкайло А.С.* Адресная противоопухолевая

терапия с использованием биоконъюгатов магнитных наночастиц с ДНК-аптамерами. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016; 101(5): 77–78. [Belyanina I.V., Zamay S.S., Colovskaya O.S., Zamay G.S., Garan-zha I.V., Grigoryeva V.V., Glazyrin Yu. E., Zamay T.N., Kichkaylo A.S. Address antitumor therapy using bioconjugates of magnetic nanoparticles with DNA-aptamers. *Siberian Medical Review*. 2016; 101(5): 77–78. (in Russian)].

41. *Yu M.K., Park J., Jon S.* Targeting strategies for multifunctional nanoparticles in cancer imaging and therapy. *Theranostics*. 2012; 1(2): 3–44.

42. *Zada A., Peek M.C.L., Ahmed M., Anninga B., Baker R., Kusakabe M., Douek M.* Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the magnetic technique. *Br J Surg*. 2016; 11(103): 1409–19. doi: 10.1002/bjs.10283.

43. *Abe H., Teramoto A., Yamasaki K., Yoneda K., Ogawa M., Kawasaki M., Kameyama M.* The combination of preoperative computed tomography lymphography and intraoperative fluorescence imaging navigation for sentinel lymph node biopsy of early breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (suppl): 567.

44. *Nakagawa M., Morimoto M., Takechi H., Tadokoro Y., Tangoku A.* Preoperative diagnosis of sentinel lymph node (SLN) metastasis using 3D CT lymphography (CTLG). *Breast Cancer*. 2016; 3 (23): 519–524. doi: 10.1007/s12282-015-0597-8.

45. *Yamamoto S., Suga K.* Breast sentinel lymph node navigation with three-dimensional computed tomography – lymphography: a 12-year study. *Breast Cancer*. 2016; 3 (23): 456–462. doi: 10.1007/s12282-015-0584-0.

46. *Greis C.* Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol*. 2004; 14 (suppl 8): 11–15.

47. *Sidhu P.S., Choi B.I., Nielsen M.B.* The EFSUMB Guidelines on the non-hepatic clinical applications of contrast enhanced ultrasound (CEUS): a new dawn for the escalating use of this ubiquitous technique. *Ultraschall in Med*. 2012; 33: 5–7.

48. *Sever A.R., Mills P., Jones S.E., Cox K., Weeks J., Fish D., Jones P.A.* Preoperative sentinel node identification with ultrasound using microbubbles in patients with breast cancer. *Am J Rentgenol*. 2011; 2(196): 251–256. doi: 10.2214/AJR.10.4865.

49. *Omoto K., Matsunaga H., Take N., Hozumi Y., Takehara M., Omoto Y., Kawano M.* Sentinel node detection method using contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in breast cancer: preliminary clinical study. *Ultrasound Med Biol*. 2009; 8(35): 1249–1256.

50. *Moody A.N., Bull J., Culpan A.M., Munyombwe T., Sharma N., Whitaker M., Wolstenhulme S.* Preoperative sentinel lymph node identification, biopsy and localisation using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2017; 11 (72): 959–971. doi: 10.1016/j.crad.2017.06.121.

Поступила/Received 28.11.2019
Принята в печать/Accepted 10.01.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зикирходжаев Азиз Дилшодович, доктор медицинских наук, руководитель отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8421-0364. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

Грушина Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая отделом физических методов лечения, ГАУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5275-6509. ORCID: 0000-0002-0945-4266.

Старкова Марианна Валентиновна, врач-онколог общеклинического отдела, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7758-8806. ORCID: 0000-0003-4141-8414.

Казарян Людмила Павловна, врач-онколог общеклинического отдела, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ; аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7809-4178. ORCID: 0000-0002-3860-450X.

Волкова Юлия Игоревна, врач-хирург общеклинического отдела, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9309-4790. ORCID: 0000-0001-8187-7450.

Багдасарова Дарья Валерьевна, клинический аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6237-2159. AuthorID (РИНЦ): 1037840. ORCID: 0000-0001-9195-4181.

Аблицова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7989-9604. ORCID: 0000-0002-9509-1931.

Скрепцова Наталья Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4675-6773. AuthorID (РИНЦ): 705352. ORCID: 0000-0002-7817-5324.

Усов Федор Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9254-2294. ORCID: 0000-0002-9510-1434.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зикиряходжаев Азиз Дилшодович: анализ научной работы.

Грушина Татьяна Ивановна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Старкова Марианна Валентиновна: разработка концепции научной работы.

Казарян Людмила Павловна: составление черновика рукописи.

Волкова Юлия Игоревна: статистическая обработка.

Багдасарова Дарья Валерьевна: составление черновика рукописи.

Аблицова Наталья Валерьевна: статистическая обработка.

Скрепцова Наталья Сергеевна: разработка концепции научной работы.

Усов Федор Николаевич: разработка концепции научной работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE ATHORS

Aziz D. Zikiryakhodzhaev, MD, DSc, Head of Department of Reconstructive Surgery for Breast Cancer, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7141-2502.

Tatiana I. Grushina, MD, DSc, Head of Department of Physical Treatment Methods, Moscow Research and Practical Centre for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Health Department (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0945-4266.

Marianna V. Starkova, MD, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4141-8414.

Lyudmila P. Kazaryan, MD, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; post-graduate, of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3860-450X.

Yulia I. Volkova, MD, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8187-7450.

Daria V. Bagdasarova, Post-graduate, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9195-4181.

Natalia V. Ablitsova, MD, PhD, Department of Reconstructive Surgery for Breast Cancer, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9509-1931.

Natalia S. Skreptsova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Ultrasound Imaging, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7817-5324.

Fyodor N. Usov, MD, PhD, Department of Reconstructive Surgery for Breast Cancer, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9510-1434.

AUTHOR CONTRIBUTION

Aziz D. Zikiryakhodzhaev: analysis of the study results.

Tatiana I. Grushina: critical revision for the important intellectual content.

Marianna V. Starkova: study conception.

Lyudmila P. Kazaryan: drafting of the manuscript.

Yulia I. Volkova: statistical analysis.

Daria V. Bagdasarova: drafting of the manuscript.

Natalia V. Ablitsova: statistical analysis.

Natalia S. Skreptsova: study conception.

Fyodor N. Usov: study conception.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.