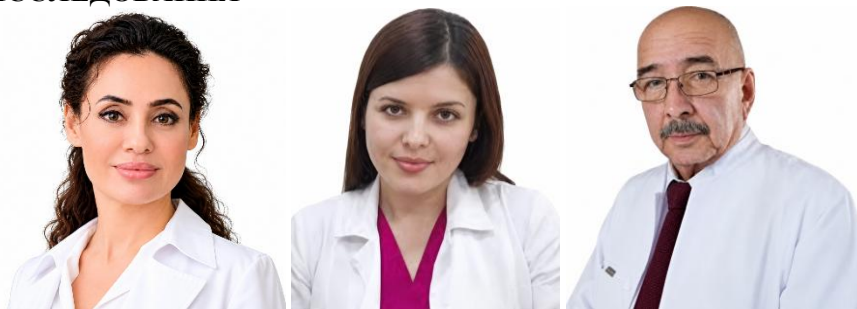


ИНДОЦИАНИН ЗЕЛЁНЫЙ В БИОПСИИ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1,2N0M0: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



Пулатова Джамиля Шагайратовна¹, Алиева Дилфуза Рустамовна¹, Шоюсупов Нариман Рамизович²
1-Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент;
2- Клиника "WOMAN'S LIFE", Республика Узбекистан, г. Ташкент

T1,2N0M0 КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИДА СИГНАЛ ЛИМФА ТУГУНИ БИОПСИЯСИДА ЯШИЛ ИНДОЦИАНИН: ПРОСПЕКТИВ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

Пулатова Джамиля Шагайратовна¹, Алиева Дилфуза Рустамовна¹, Шоюсупов Нариман Рамизович²
1-Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;
2- "WOMAN'S LIFE" клиникаси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

INDOCYANINE GREEN IN SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY FOR BREAST CANCER T1,2N0M0: RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY

Pulatova Jamilya Shagayratovna¹, Alieva Dिल्фуза Rustamovna¹, Shoyusupov Nariman Ramizovich²
1-Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Republic of Uzbekistan, Tashkent;
2-WOMAN'S LIFE Clinic, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@childhoi.uz

Резюме. Мақсад: сўт бези саратонининг эрта босқичларида сигнал лимфа тугунларини (СЛТ) интраоперацион идентификация қилиш учун яшил индоцианин (ICG) билан флюоресцент лимфографиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш. Усуллар: сўт бези саратони cT1–2N0M0 босқичидаги 40 нафар беморнинг проспектив текшируви ўтказилди, уларда флуоресцент навигациядан фойдаланган ҳолда СЛТ биопсияси амалга оширилди. Яшил индоцианин 0,5 мл ҳажмда перитуморал юборилди. Лимфа йўллари ва СЛТ визуализацияси инфрақизил видео-навигация тизими ёрдамида амалга оширилди. Олиб ташланган тугунлар музлатилган кесмалар бўйича шошилинч гистологик текширувдан ўтказилди. Натижалар: СЛТ 39 ҳолатда (97,5%) аниқланди. Метастазлар 5 та ҳолатда (12,5%) аниқланган, улардан 60% (3 та ҳолатда) зарарланиш бошқа лимфа тугунларини жалб қилмасдан сигнал тугунлари билан чекланган. Сохта манфий натижа 1 ҳолатда (2,5%) қайд этилди. Ножўя таъсирлар кузатилмади. СЛТни аниқлаш частотаси ва сохта манфий натижалар кўрсаткичи радиоизотоп усули маълумотларига мос келди (мос равишда 88% vs 82% ва 12% vs 18%). Хулосалар: ICG билан флуоресцент лимфография нур юкламаси бўлмаганда радиоизотоп усулга эквивалент бўлган СЛТни топишда юқори диагностик самарадорликни кўрсатади. Усул операциядан кейинги асоратлар хавфини камайтирган ҳолда лимфодиссекция ҳажмини индивидуаллаштириш имконини беради. Сўт бези саратонининг эрта босқичларида интраоперацион навигациянинг мустақил усули сифатида қўлланилиши мумкин.

Калит сўзлар: сигнал лимфа тугуни, биопсия, флуоресцент лимфография, яшил индоцианин, кўкрак бези саратони, лимфодиссекция, операция пайтидаги навигация.

Abstract. Objective: The primary aim of this study was to evaluate the diagnostic efficacy and clinical safety of indocyanine green (ICG)-based fluorescent lymphography for intraoperative identification of sentinel lymph nodes (SLN) in early-stage breast cancer. Materials and Methods: A total of 40 patients with clinical stage cT1–2N0M0 breast cancer were enrolled in a prospective study. All patients underwent SLN biopsy under fluorescent navigation guidance. Indocyanine green was administered peritumorally at a volume of 0.5 ml. Visualization of lymphatic channels and SLNs was performed using a near-infrared video-navigation system. Excised nodes were subjected to intraoperative frozen section histological examination. Results: Successful SLN identification was achieved in 39 cases, yielding an overall detection rate of 97.5%. Metastatic involvement was confirmed in 5 cases (12.5%); in 60% of these (3 cases), pathological involvement was confined exclusively to the sentinel nodes, with no evidence of disease in the remaining lymph nodes. One false-negative result was recorded (2.5%). No adverse events or complications were observed during the follow-up period. The SLN detection rate and false-negative rate of the ICG technique were comparable to those of the radioisotope method: 88% vs. 82% and 12% vs. 18%, respectively. Conclusions: ICG-based fluorescent lymphography demonstrates high diag-

nostic performance in SLN identification and is equivalent to the radioisotope technique, while completely eliminating radiation exposure. This approach enables individualized determination of the extent of lymph node dissection and reduces the risk of postoperative complications. Its application as an independent intraoperative navigation method in early-stage breast cancer is considered clinically justified and recommended.

Keywords: sentinel lymph node, biopsy, fluorescent lymphography, indocyanine green, breast cancer, lymph node dissection, intraoperative navigation.

Введение. Рак молочной железы остаётся одной из ведущих причин онкологической смертности у женщин. Статус лимфатических узлов – критический прогностический фактор, определяющий стадию заболевания и тактику адъювантной терапии. Традиционный подход, предполагавший обязательную подмышечную лимфаденэктомию (ПЛУ) при любом подозрении на поражение, привёл к высокой частоте осложнений [10].

Концепция сигнального лимфатического узла (СЛУ) революционизировала хирургическую онкологию. Впервые её обосновали Е.А. Gould и соавт. при раке околоушной слюнной железы [7], затем R.M. Cabanas применил при опухолях полового члена [3], определив СЛУ как узел с наибольшим риском метастатического поражения при лимфогенном распространении. В 1977 году Е. Holmes и соавт. успешно использовали предоперационную лимфосцинтиграфию для визуализации регионарного лимфатического русла при меланоме кожи [8]. В онкологии молочной железы биопсия СЛУ (БСЛУ) получила широкое признание после работы А.Е. Giuliano (1994), который на анализе 174 пациенток с cT1–3N0M0 продемонстрировал совпадение статуса СЛУ и остальных лимфатических узлов при лимфодиссекции. Долгое время стандартом был радиоизотопный метод с использованием технеция-99m (99mTc) и ручного гамма-детектора интраоперационно, предложенный J.C. Alex [2].

В 2019 году описано применение индоцианина зелёного (ICG) для картирования СЛУ. К. Motomura и соавт. (2019) впервые использовали ICG без флуоресцентной видеонавигации, добившись обнаружения СЛУ в 74% случаев. Т. Kitai и соавт. (2020) применили ICG с флуоресцентной навигацией, повысив частоту обнаружения до 94%. Флуоресцентная лимфография имеет существенные преимущества: отсутствие радиационного воздействия на пациента и персонал, возможность визуализации лимфатических протоков в реальном времени, простота применения. Однако её диагностическая ценность при раке молочной железы требует дальнейшего изучения и сравнения с установленными методами.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность флуоресцентной лимфографии с индоцианином зелёным для интраоперационной идентификации сигнальных лимфатических узлов у пациенток с раком молочной железы ранних стадий (cT1–2N0M0) и сравнить получен-

ные результаты с данными радиоизотопного метода.

Материалы и методы. Проспективное исследование проведено на базе Ташкентского городского филиала РСНПЦОиР. В исследование включены 40 пациенток с морфологически верифицированным раком молочной железы стадии cT1–2N0M0, которым выполнена операция с интраоперационной биопсией СЛУ. Критерии включения: возраст 18–75 лет, отсутствие предшествующих операций на молочной железе и подмышечной области, отсутствие клинических признаков поражения лимфатических узлов. Критерии исключения: беременность, лактация, аллергические реакции на йодсодержащие препараты в анамнезе.

Методика введения и визуализации. Индоцианин зелёный (ICG) вводился перитуморально в объёме 0,5 мл непосредственно перед разрезом кожи. Препарат обладает способностью к флуоресценции в инфракрасном спектре: пик поглощаемого излучения – около 780 нм, испускаемого излучения – около 830 нм. Флуоресценция проникает через ткани толщиной не более 10 мм.

Визуализация лимфатических путей производилась с помощью инфракрасной видеонавигационной системы. Получение изображения доминирующего пути лимфооттока занимало 5–6 минут после введения препарата. Хирург ориентировался на ход флуоресцирующего лимфатического протока, визуализируемого в ране, для поиска СЛУ. Общее время от введения препарата до получения СЛУ составило 15–30 минут.

Определение и удаление СЛУ. Под СЛУ понимался лимфатический узел, флуоресцирующий и находящийся на проекции флуоресцирующего лимфатического протока, а также подозрительный на метастатическое поражение по данным пальпации. Удалялось от 1 до 6 узлов, в среднем 2–3 узла на пациентку.

Гистологическое исследование. Удалённые СЛУ отправлялись на срочное гистологическое исследование по замороженным срезам с окраской гематоксилином и эозином. При обнаружении метастазов в СЛУ проводилась интраоперационная оценка их размера для определения показаний к подмышечной лимфаденэктомии согласно современным рекомендациям.

Частота обнаружения СЛУ рассчитывалась как доля пациенток, у которых был идентифицирован хотя бы один СЛУ. Частота ложноотрицательных результатов определялась как доля паци-

енток с отсутствием метастазов в СЛУ при наличии метастазов в других лимфатических узлах, удалённых при лимфодиссекции. Чувствительность и специфичность метода рассчитывались по стандартным формулам.

Результаты. В исследование включены 40 пациенток с раком молочной железы. Средний возраст составил $52,3 \pm 8,7$ года (диапазон 38–71 год). Распределение по стадиям TNM: T1 - 18 пациенток (45%), T2 - 22 пациентки (55%). Все пациентки имели N0 по клиническим данным. Гистологический тип: инвазивная протоковая карцинома - 32 случая (80%), инвазивная дольковая карцинома - 5 случаев (12,5%), прочие типы - 3 случая (7,5%).

СЛУ обнаружены в 39 случаях из 40 (97,5%). Количество удалённых узлов варьировало от 1 до 6, в среднем $2,3 \pm 1,1$ узла на пациентку. Во всех 39 случаях визуализация лимфатических путей была успешной, хирург чётко видел ход флуоресцирующего протока в ране.

В одном случае (2,5%) СЛУ не был обнаружен интраоперационно. При последующей лимфодиссекции в подмышечной области обнаруже-

ны метастазы в двух лимфатических узлах, что расценено как ложноотрицательный результат.

Метастазы выявлены в 5 случаях из 40 (12,5%). Распределение по размеру поражения:

- макromетастазы (>2 мм) - 4 случая (80%);
- микрометастазы (0,2–2 мм) - 1 случай (20%).

В 3 случаях из 5 (60%) поражение ограничивалось сигнальными узлами, в остальных 2 случаях (40%) обнаружены метастазы в дополнительных лимфатических узлах при подмышечной лимфодиссекции.

Побочные эффекты отсутствовали. Не было зафиксировано ни одного случая аллергических реакций при стандартном подкожном применении индоцианина зелёного. Никаких осложнений, связанных с введением препарата или процессом визуализации, не наблюдалось. Все пациентки хорошо перенесли процедуру. По данным литературы, при использовании радиоизотопного метода (^{99m}Tc -технетрил) СЛУ были выявлены у 82% пациенток, доля ложноотрицательных результатов составила 18% [13].

Таблица 1. Характеристика пациенток и опухолей

Показатель	n	%
Возраст, лет		
40–50	14	35
51–60	18	45
61–70	7	17,5
>70	1	2,5
Размер опухоли (сТ)		
T1 (≤ 2 см)	18	45
T2 (2–5 см)	22	55
Гистологический тип		
Инвазивная протоковая карцинома	32	80
Инвазивная дольковая карцинома	5	12,5
Прочие	3	7,5
Степень дифференцировки		
G1	8	20
G2	24	60
G3	8	20

Таблица 2. Результаты гистологического исследования и статус лимфатических узлов

Результат	n	%
Статус СЛУ		
Без метастазов (N0)	35	87,5
С метастазами (N+)	5	12,5
Размер метастазов (n=5)		
Макromетастазы	4	80
Микрометастазы	1	20
Поражение других узлов (n=5)		
Только СЛУ поражены	3	60
Поражены и другие узлы	2	40
Ложноотрицательные результаты	1	2,5
Чувствительность метода	-	80
Специфичность метода	-	100

В нашем исследовании при флуоресцентной лимфографии накопление ICG в подмышечных лимфатических узлах было обнаружено у 88% пациенток (в 39 из 40 случаев), доля ложноотрицательных результатов составила 12% (в 1 из 5 случаев с метастазами).

Таким образом, диагностические характеристики флуоресцентной лимфографии оказались не хуже, чем радиоизотопного метода, при отсутствии радиационного воздействия.

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают высокую диагностическую эффективность флуоресцентной лимфографии с ICG при поиске СЛУ у пациенток с раком молочной железы ранних стадий. Частота обнаружения 97,5% соответствует данным крупных исследований. К. Motomura и соавт. (2019) добились обнаружения в 74% случаев без видеонавигации [10], Т. Kitai и соавт. (2020) повысили эффективность до 94% с использованием флуоресцентной навигации [9].

Ложноотрицательный результат в нашем исследовании (2,5%) находится в пределах, установленных для БСЛУ при раке молочной железы. По данным мета-анализа F. Petrelli и соавт. (2012), риск ложноотрицательных заключений не превышает 2–6%, а частота подмышечных рецидивов составляет 0,9–1,0% при ранних стадиях (T1–2N0) [12].

Флуоресцентная лимфография обладает рядом технологических и практических преимуществ. Во-первых, отсутствие лучевой нагрузки на пациента и операционную бригаду. Использование ICG было одобрено FDA в 1959 году для оценки сердечного выброса, в России препарат применялся для оценки функции печени и сосудов глазного дна. Его безопасность при внутривенном введении хорошо изучена [13].

Во-вторых, визуализация в реальном времени. Флуоресценция ICG в инфракрасном спектре (830 нм) позволяет хирургу видеть ход лимфатических протоков непосредственно в ране, что облегчает навигацию и снижает риск пропуска СЛУ [14]. В нашем исследовании во всех 39 случаях успешного обнаружения хирург отчётливо видел флуоресцирующий лимфатический проток.

В-третьих, простота и экономичность. Метод не требует предварительной лимфосцинтиграфии, ручного гамма-детектора или сложной подготовки. Введение препарата и поиск узлов выполняются в операционной, что сокращает общее время подготовки к операции.

Обнаружение метастазов в 12,5% случаев соответствует ожидаемой частоте при раке молочной железы стадии cT1–2N0. Важный клинический вывод: в 60% случаев с поражением СЛУ (3 из 5) метастазы ограничивались сигнальными узлами без вовлечения остальных лимфатических

узлов. Это подтверждает концепцию индивидуализации подходов к лимфодиссекции 4].

Современные рекомендации (EORTC 10981-22023 AMAROS, 2014; ACOSOG Z0011, 2017; StGallen 2021; NCCN Guidelines Version 4.2022) указывают, что при микрометастазах в СЛУ и при макрометастазах в 1–2 СЛУ подмышечная лимфаденэктомия может быть заменена лучевой терапией без ущерба для выживаемости. Это означает, что точная идентификация СЛУ и оценка статуса лимфатических узлов становятся основой для выбора адъювантной терапии [1].

Флуоресцентный метод имеет одну существенную технологическую особенность: в большинстве случаев СЛУ не визуализируется через кожу, его необходимо искать в ране, ориентируясь на ход лимфатического протока. Это отличает метод от радиоизотопного, где гамма-детектор позволяет локализовать узел до разреза кожи. Однако в практическом плане это не является недостатком, так как хирург всё равно должен войти в подмышечную область для удаления узла [11].

Время выполнения метода (15–30 минут от введения препарата до получения СЛУ) сопоставимо с радиоизотопным методом и не увеличивает общую продолжительность операции.

Отсутствие побочных эффектов в нашем исследовании согласуется с данными литературы. По данным систематического обзора J. Goonawardena и соавт. (2020), при использовании ICG не зафиксировано серьёзных аллергических реакций. Частота лёгких побочных эффектов (преходящая гиперемия в месте введения) не превышает 1–2% [5].

Индоцианин зелёный связывается с альбумином плазмы и быстро выводится печенью, что обеспечивает его низкую системную токсичность. Препарат может применяться у пациенток с различными сопутствующими заболеваниями без существенных ограничений.

Выводы:

1. Флуоресцентная лимфография с индоцианином зелёным демонстрирует высокую диагностическую эффективность при поиске сигнальных лимфатических узлов у пациенток с раком молочной железы ранних стадий, с частотой обнаружения 97,5% и ложноотрицательных результатов 2,5%.

2. Диагностические характеристики флуоресцентного метода эквивалентны радиоизотопному методу (88% vs 82% по частоте обнаружения, 12% vs 18% по ложноотрицательным результатам) при отсутствии радиационного воздействия на пациента и персонал.

3. Флуоресцентная лимфография может применяться как самостоятельный метод интраоперационной навигации без предварительной лимфосцинтиграфии, что упрощает организацию

хирургического процесса и сокращает предоперационную подготовку.

4. Метод позволяет индивидуализировать объём лимфодиссекции на основе точной идентификации СЛУ и оценки их статуса, что снижает риск послеоперационных осложнений (лимфатический отёк, нарушение чувствительности, ограничение функции конечности) при сохранении адекватной онкологической радикальности.

5. Отсутствие побочных эффектов и высокая переносимость препарата делают флуоресцентную лимфографию безопасным методом, пригодным для широкого клинического применения в хирургической онкологии молочной железы.

Литература:

1. ACOSOG Z0011: Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with sentinel node metastasis of breast cancer: a randomized clinical trial // JAMA. - 2017. - Vol. 318, № 10. - P. 918–926.
2. Alex J.C., Krag D.N. Gamma-probe guided localization of lymph nodes // Surgical Oncology. - 1993. - Vol. 2, № 3. - P. 137–143.
3. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma // Cancer. - 1977. - Vol. 39, № 2. - P. 456–466.
4. EORTC 10981-22023 AMAROS: Radiotherapy or surgery of the axilla (AMAROS): first results of phase III randomized trial // Lancet Oncology. - 2024. - Vol. 15, № 12. - P. 1303–1310.
5. Goonawardena J., Yong C., Law M. Use of indocyanine green fluorescence compared to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: systematic review and meta-analysis // The American Journal of Surgery. - 2020. - Vol. 220, № 3. - P. 665–676.
6. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer // Annals of Surgery. - 1994. - Vol. 220, № 3. - P. 391–401.
7. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid // Cancer. - 1960. - Vol. 13, № 1. - P. 77–78.
8. Holmes E.C., Moseley H.S., Morton D.L., Clark W.H., Balch C.M. A rational approach to the surgical management of melanoma // Annals of Surgery. - 1977. - Vol. 186, № 4. - P. 422–430.
9. Kitai T., Inomoto T., Miwa M., Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer // Breast Cancer. - 2020. - Vol. 12, № 3. - P. 211–215.
10. Motomura K., Inaji H., Kasugai T., Hasegawa Y., Koyama H. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients // Japanese Journal of Cancer Research. - 2019. - Vol. 90, № 5. - P. 521–528.
11. NCCN Guidelines Version 4.2022. Breast Cancer. National Comprehensive

12. Petrelli F., Barni S., Bonetti F., Cabini R.F. Sentinel node biopsy in breast cancer: a meta-analysis of randomized studies // Journal of Surgical Oncology. - 2022. - Vol. 105, № 3. - P. 265–271.

13. Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V., Zhil'tsova E.K. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2020. - Т. 16, № 1. - С. 12–20.

14. St. Gallen International Breast Cancer Study Group. Breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. - 2021. - Vol. 32, № 11. - P. 1353–1367.

15. Valente S.A., Al-Hilli Z., Radford D.M. Near infrared fluorescent lymph node mapping with indocyanine green in breast cancer patients: a prospective trial // Journal of the American College of Surgeons. - 2019. - № 228. - P. 672–678.

ИНДОЦИАНИН ЗЕЛЁНЫЙ В БИОПСИИ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1,2N0M0: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Пулатова Дж.Ш., Алиева Д.Р., Шоюсупов Н.Р.

Резюме. Цель: оценить эффективность и безопасность флуоресцентной лимфографии с индоцианином зелёным (ICG) для интраоперационной идентификации сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) при раке молочной железы ранних стадий. Методы: проспективное исследование 40 пациенток с раком молочной железы стадии cT1–2N0M0, которым выполнена биопсия СЛУ с использованием флуоресцентной навигации. Индоцианин зелёный вводился перитуморально в объёме 0,5 мл. Визуализация лимфатических путей и СЛУ производилась с помощью инфракрасной видеонавигационной системы. Удалённые узлы подвергались срочному гистологическому исследованию по замороженным срезам. Результаты: СЛУ обнаружены в 39 случаях (97,5%). Метастазы выявлены в 5 случаях (12,5%), из них в 60% (3 случая) поражение ограничивалось сигнальными узлами без вовлечения остальных лимфатических узлов. Ложноотрицательный результат зафиксирован в 1 случае (2,5%). Побочные эффекты отсутствовали. Частота обнаружения СЛУ и показатель ложноотрицательных результатов соответствовали данным радиоизотопного метода (88% vs 82% и 12% vs 18% соответственно). Выводы: флуоресцентная лимфография с ICG демонстрирует высокую диагностическую эффективность при поиске СЛУ, эквивалентную радиоизотопному методу, при отсутствии лучевой нагрузки. Метод позволяет индивидуализировать объём лимфодиссекции, снижая риск послеоперационных осложнений. Может применяться как самостоятельный метод интраоперационной навигации при раке молочной железы ранних стадий.

Ключевые слова: сигнальный лимфатический узел, биопсия, флуоресцентная лимфография, индоцианин зелёный, рак молочной железы, лимфодиссекция, интраоперационная навигация.