

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-39-51>

Возможности применения отечественных разработок для оценки поражения сигнального лимфатического узла при раке молочной железы

М.В. Шомова^{1, 2}, Е.П. Куликов¹, А.Н. Демко^{1, 2}, И.И. Виноградов^{1, 2}, А.Д. Герасимова², А.Н. Буданов^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9;

²ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 390011 Рязань, ул. Спортивная, стр. 11

Контакты: Марина Васильевна Шомова doc_mvs@rambler.ru;
Анна Николаевна Демко naetochka@yandex.ru

Введение. Рак молочной железы является ведущей онкопатологией у женщин. Стандартная радикальная операция, выполняющаяся при данной патологии, включает лимфодиссекцию, приводящую к развитию постмастэктомического синдрома. Однако удаление неметастических лимфатических узлов в полном объеме не является рациональным с учетом последующей инвалидизации пациентки. Этого возможно избежать с помощью процедуры биопсии сигнальных лимфатических узлов (СЛУ). На данном этапе развития онкологии существует несколько способов визуализации СЛУ. К числу наиболее перспективных относится флуоресцентный метод. Эта методика используется в течение многих лет, однако она недостаточно интегрирована в клиническую практику, и остается ряд вопросов по процедуре ее выполнения. Кроме того, требуется внедрение и совершенствование отечественных разработок, в том числе и для уменьшения финансовых затрат.

Цель исследования – изучение применения индоцианина зеленого отечественного производства (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) и системы детекции IC-GOR (ООО «МедКомплект», Россия) для биопсии СЛУ у больных ранним раком молочной железы.

Материалы и методы. С февраля по сентябрь 2023 г. биопсия СЛУ с использованием индоцианина зеленого (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) была выполнена 53 больным ранним раком молочной железы без клинически определяемого поражения регионарных лимфатических узлов. Во всех случаях больные по данным клинического обследования имели операбельную стадию рака молочной железы (cT1–3N0M0). 5 мг индоцианина зеленого, растворенного в 4 мл воды для инъекций, после обработки операционного поля вводили внутрикочно и подкожно в 2 точки в верхне-наружном квадранте молочной железы по краю ареолы у 40 (75,5 %) пациенток или паратуморально – у 13 (24,5 %). Разрез в подмышечной впадине длиной около 4 см осуществляли не ранее 10–15 мин после введения индоцианина зеленого (при визуализации дорожки на 1 см дистальнее места ее окончания для предотвращения пересечения лимфатического протока и истечения препарата в рану). После визуализации все светящиеся лимфатические узлы удаляли для последующего планового морфологического исследования. Далее всем пациенткам выполнялась стандартная лимфодиссекция I и II порядков. Средний возраст пациенток составил 64,5 (37–85) года. Операция была выполнена в объеме модифицированной радикальной мастэктомии по Маддену у 40 (75,5 %) пациенток, радикальная резекция молочной железы проведена в 13 (24,5 %) наблюдениях.

Результаты. СЛУ удалось визуализировать у 51 (96,2 %) пациентки из 53. После окончательного морфологического исследования у преобладающего числа пациенток в группе отмечены IA и IIA стадии заболевания – 15 (28,3 %) и 28 (52,8 %) соответственно. Метастазы в СЛУ были обнаружены у 9 (17,0 %) пациенток. Из них в 3 (5,7 %) случаях метастазы в лимфатических узлах были выявлены и при последующей лимфодиссекции. В 4 (7,6 %) случаях метастазы были выявлены при лимфодиссекции, но не были обнаружены в удаленных СЛУ. Таким образом, в исследуемой группе у 13 (24,5 %) пациенток имелось метастатическое поражение лимфатических узлов при их отрицательном клиническом статусе. Общее число удаленных СЛУ в изучаемой группе составило 169 (от 1 до 6), среднее число удаленных лимфатических узлов – 3,3. При анализе побочных эффектов аллергических и общих реакций на индоцианин отмечено не было.

Выводы. Применяемая нами методика контрастирования СЛУ с индоцианином зеленым адекватна, воспроизводима. Частота детекции СЛУ при данном методе составляет 96,2 % при допустимой частоте ложноотрицательных результатов – 7,6 %. Индоцианин зеленый (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) и светодиодный флуороскопический онкодетектор IC-GOR (ООО «МедКомплект», Россия) можно рекомендовать для выполнения биопсии СЛУ.

Ключевые слова: ранний рак молочной железы, индоцианин, биопсия сигнального лимфатического узла, флуоресцентный метод

Для цитирования: Шомова М.В., Куликов Е.П., Демко А.Н. и др. Возможности применения отечественных разработок для оценки поражения сигнального лимфатического узла при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):39–51. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-39-51>

Options to apply national developments in the assessment of sentinel lymph node involvement in breast cancer

M. V. Shomova^{1, 2}, E. P. Kulikov¹, A. N. Demko^{1, 2}, I. I. Vinogradov^{1, 2}, A. D. Gerasimova¹, A. N. Budanov^{1, 2}

¹Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 9390026, Russia;

²Regional Clinical Oncological Dispensary; Build. 11, Sportivnaya St., Ryazan 3390011, Russia

Contacts: Marina Vasilyevna Shomova doc_mvs@rambler.ru;
Anna Nikolaeva Demko naetochka@yandex.ru

Background. Breast cancer is the leading oncopathology of women. The routine radical surgery performed in this pathology includes lymph node dissection, which provokes development of postmastectomy syndrome. However, the removal of non-metastatic lymph nodes is not rational according to the subsequent disability of the patients. This can be avoided by using a sentinel lymph node (SLN) biopsy procedure. At this stage of oncology development, there are several ways to visualize SLN. The fluorescent method is among the most promising. This technique has been used for many years. However, it is not sufficiently implemented in clinical practice. There are still several questions about the procedure for its performance. In addition, it requires the introduction and improvement of domestic developments, including reducing financial costs.

Aim. To study the use of indocyanine green of domestic production (LLC Firm "FERMENT", Russia) and the IC-GOR detection system (LLC "MedKomplekt", Russia) for SLN biopsy in patients with early breast cancer.

Materials and methods. From February to September 2023, biopsy of SLN using indocyanine green (LLC Firm "FERMENT", Russia) was performed in 53 patients with early breast cancer without clinically detectable lesion of regional lymph nodes. In all cases, according to the clinical examination, the patients had an operable stage of breast cancer (cT1–3N0M0). 5 mg of indocyanine green, dissolved in 4 ml of water for injection, was administered after sanitizing of the surgical field intradermally and subcutaneously at 2 points in the upper-outer quadrant of the breast along the edge of the areola in 40 patients (75.5 %) or paratumorally in 13 patients (24.5 %). An incision in the axilla about 4 cm long was made no earlier than 10–15 minutes after injection of indocyanine green (when visualizing the track 1 cm beyond its distal end to avoid crossing the lymph duct, after which the drug can flow into the wound). After imaging, all detected lymph nodes were removed for planned morphological examination. Standard lymph node dissection of 1 and 2 level was performed in all patients. Middle age of patients was 64.5 years (from 37 to 85 year). In 40 patients (75.5 %) modified radical mastectomy was performed, breast conserving surgery was done in 13 cases (24.5 %).

Results. SLN were visualized in 51 patients out of 53 (96.2 %). After the final morphological examination, the majority of patients in the group were ranged in the IA and IIA stages of the disease – 15 (28.3 %) and 28 (52.8 %), respectively. Metastasis in the SLN were found in 9 patients (17.0 %). Besides, in 3 cases (5.7 %) metastasis in the lymph nodes were found after lymph node dissection. In 4 cases (7.6 %) metastasis were found during lymph node dissection but were not detected in the removed SLN. Thus, in the study group 13 (24.5 %) patients had metastatic lymph node lesion despite negative clinical status. The total number of removed SLN in the study group was 169 (from 1 to 6), the average number of removed lymph nodes was 3.3. Any negative events, allergic and general reactions to indocyanine were not reported.

Conclusion. Our technique of contrasting SLN with indocyanine green is adequate and reproducible. The frequency of detection of SLN with this method is 96.2 %, with an acceptable level of false negative results is 7.6 %. Indocyanine green (LLC Firm "FERMENT", Russia) and the LED fluoroscopic cancer detector IC-GOR (LLC "MedKomplekt", Russia) can be recommended for performing a SLN biopsy.

Keywords: early breast cancer, indocyanin, sentinel lymph node biopsy, fluorescent method

For citation: Shomova M.V., Kulikov E.P., Demko A.N. et al. Options to apply national developments in the assessment of sentinel lymph node involvement in breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):39–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-39-51>

Введение

Удаление регионарных лимфатических узлов (ЛУ) в течение многих лет входило в стандарт хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ). Однако

на основании рандомизированных исследований было показано, что выполнение подмышечной лимфодиссекции при раннем РМЖ позволяет уменьшить число регионарных рецидивов заболевания, но не влияет на

показатели выживаемости [1, 2]. Исследования, изучавшие эффективность и безопасность использования биопсии сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) у больных с клинически отрицательными ЛУ, полностью подтвердили эти данные [3, 4]. Выполнение лимфодиссекции, основная цель которой не лечебная, а диагностическая, а именно уточнение стадии заболевания, при отсутствии метастазов, по сути, является удалением здоровой лимфоидной ткани. Однако верификация наличия и оценка количества метастазов в регионарных ЛУ является важным фактором прогноза заболевания [5, 6]. Кроме того, эта информация имеет большое значение во всех отечественных и международных клинических рекомендациях для определения тактики последующего адъювантного лечения [7–9].

В настоящее время благодаря обширным скрининговым программам РМЖ выявляется в большинстве случаев на ранних стадиях. Так, в нашей стране в 2022 г. у 73,7 % пациенток были установлены I и II стадия заболевания [10]. По данным U. Veronesi и соавт. (2003), только 32–35 % больных при наличии первичной опухоли размером ≤ 2 см имеют поражение регионарных ЛУ [4]. С другой стороны, значение статуса ЛУ как маркера для определения тактики адъювантного лечения постепенно уменьшается параллельно с совершенствованием наших знаний о молекулярно-биологических характеристиках опухоли [11]. Таким образом, существует большая когорта больных, которые не нуждаются в выполнении регионарной лимфодиссекции. Мы можем избежать тех негативных последствий для пациентки, которые связаны с данной процедурой: серомы, брахиоплексопатии, дисфункции сустава, отека верхней конечности, послеоперационного дефекта. Все эти негативные последствия значительно ухудшают качество жизни больных [12–14].

В то же время выполнение лимфодиссекции рекомендуется при поражении ЛУ (особенно обширном), местнораспространенном и воспалительном РМЖ [14, 15]. Послеоперационное лечение зависит прежде всего от молекулярно-биологического подтипа РМЖ, однако статус ЛУ все еще имеет большое значение для выбора лечения и его интенсивности. Поэтому точное стадирование очень важно для принятия решения о послеоперационном лечении [12]. Кроме того, для назначения ряда препаратов (абемациклиб, олапариб), зарегистрированных в последнее время для адъювантного лечения РМЖ, в некоторых клинических ситуациях требуется информация о числе пораженных ЛУ [16, 17].

Таким образом, процедура биопсии СЛУ, которая используется при раннем РМЖ уже около 30 лет, является идеальным лечебным подходом, позволяющим, с одной стороны, избежать неприятных последствий лимфодиссекции, а с другой — выделить ту группу пациенток, которая нуждается в более углубленном обследовании и расширении объема лечения.

Стандартная методика биопсии СЛУ, принятая во многих западных странах, включает комбинацию радиосцинтиграфии с препаратом на основе ^{99m}Tc и использование синего лимфотропного красителя. Данная комбинация позволяет достичь высокого уровня детекции ЛУ — более 95 % и допустимой частоты ложноотрицательных результатов — 5–10 % [18].

Однако возможность использования этой комбинации существует не везде. Радиофармпрепараты на основе ^{99m}Tc обеспечивают уровень детекции, сопоставимый с применением 2 методов, — 94,2–96,9 %, что позволяет применять этот метод самостоятельно [4, 19, 20]. В то же время даже в экономически развитых странах не во всех клиниках есть радиоизотопные отделения, методика имеет высокую стоимость, нет возможности оценивать движение препарата в реальном времени и, кроме того, существует возможность радиоактивного воздействия на больного и хирурга. Последний тезис особенно актуален для высокопоточных центров. Помимо того, введение радиофармпрепарата рассматривается рядом исследователей в качестве негативного фактора, требующего от пациента дополнительного посещения клиники [11, 21–23].

Синий краситель, используемый некоторыми авторами в качестве единственного метода детекции, имеет много недостатков. Обеспечиваемый им уровень идентификации ЛУ низкий и составляет 74–94 % при высокой частоте ложноотрицательных результатов, требуется длительный период обучения хирурга, краситель не виден через кожу, кроме того, он может вызывать выраженные аллергические реакции вплоть до анафилактических, а в ряде случаев и некроз кожи [24, 25].

Таким образом, для рутинного внедрения в широкую клиническую практику технологии биопсии СЛУ при раннем РМЖ необходимы надежный препарат и простой, удобный прибор для детекции, имеющие приемлемую стоимость и не требующие длительного обучения хирурга.

Индоцианин зеленый (indocyanine green, ICG) представляет собой флуоресцентный краситель, спектр поглощения и излучения которого находится в инфракрасной области. Краситель быстро связывается с белками плазмы и потому нашел применение для изучения перфузии тканей. Под действием инфракрасного излучения ICG начинает флуоресцировать. Пик поглощаемого инфракрасного излучения имеет длину волны около 780 нм, испускаемое излучение (в инфракрасном спектре) — около 830 нм. Флуоресценция проникает через ткани толщиной не более 10 мм. Визуализация регионарных ЛУ, накопивших ICG, становится возможной при использовании специального оборудования для детекции флуоресценции [26, 27].

В 1999 г. K. Motomura и соавт. впервые представили результаты исследования ICG для биопсии СЛУ

у 172 пациенток. Препарат вводили в дозе 25 мг перитуморально, и под контролем зрения определяли зеленое окрашивание ЛУ через 10 мин. Уровень детекции составил 127 (73,8 %), среднее число удаленных ЛУ — 1,7, частота ложноотрицательных результатов — 11,1 % [28].

В 2005 г. Т. Kitai и соавт. опубликовали результаты применения камеры с диодным источником света и ICG у 18 больных ранним РМЖ. 25 мг/5 мл препарата вводили периареоларно. Через несколько секунд массажа были видны лимфатические пути. Разрез делали у окончания пути. Уровень идентификации СЛУ составил 94 %, среднее число удаленных узлов — 2,8 [24].

В последующем препарат активно изучался сначала в Японии, а затем и в других странах, как самостоятельно, так и в комбинации с ^{99m}Tc или синим красителем. Абсолютное большинство авторов показало при этом высокий уровень детекции СЛУ (94–100 %), удобство использования метода и отсутствие негативных реакций [23, 25, 29–34].

Цель исследования — изучение применения ICG отечественного производства (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) и системы детекции IC-GOR (ООО «МедКомплект», Россия) (рис. 1) для биопсии СЛУ у больных ранним РМЖ.

Материалы и методы

С февраля по сентябрь 2023 г. биопсия СЛУ с использованием ICG (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) была выполнена 53 пациенткам с ранним РМЖ без клинически определяемого поражения регионарных ЛУ на базе ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер». Протокол клинического исследования был утвержден 06.05.2022 на заседании этического комитета и научно-планового совета ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Па-

циентки подписывали утвержденное информированное согласие на участие в исследовании.

Во всех случаях больные по данным клинического обследования имели операбельную стадию РМЖ (сT1–3N0M0). Отрицательный статус регионарных ЛУ должен был быть подтвержден, помимо клинического осмотра, с помощью ультразвукового исследования. Основные критерии исключения из исследования: двусторонний и мультицентричный рак по данным инструментального обследования, наличие реакций гиперчувствительности к исследуемым препаратам, препаратам с аналогичной структурой или препаратам стандартной терапии настоящего протокола.

5 мг ICG, растворенного в 4 мл воды для инъекций, вводили после обработки операционного поля внутрикожно и подкожно в 2 точки в верхненаружном квадранте молочной железы по краю ареолы у 40 (75,5 %) пациенток или паратуморально — у 13 (24,5 %). Введение ICG болезненно, поэтому целесообразно выполнять его инъекцию параллельно с началом наркоза. Массаж стерильной салфеткой областей введения контрастного препарата проводили в течение 5–10 мин, с последующей визуализацией светящейся дорожки (зарегистрирована не во всех случаях) (рис. 2). Разрез в подмышечной впадине длиной около 4 см осуществляли не ранее 10–15 мин после введения ICG (при визуализации дорожки на 1 см дистальнее окончания флуоресцирующей дорожки для предотвращения пересечения лимфатического протока и истечения препарата в рану). В случае ожирения, большого размера молочных желез время визуализации контрастного препарата в ЛУ может быть более 15 мин. После пересечения подмышечной фасции выключали или отводили операционную лампу и осуществляли поиск светящихся ЛУ (рис. 3). Для визуализации ЛУ мы использовали светодиодный флуороскопический онкодетектор IC-GOR (ООО «МедКомплект», Россия) и обычный монитор эндоскопической стойки STORZ (экран с разъемом VGA).

После визуализации все светящиеся ЛУ удаляли для последующего планового морфологического исследования (рис. 4), далее всем пациенткам выполнялась стандартная лимфодиссекция I и II порядков.

Средний возраст пациенток составил 64,5 (37–85) года. Индекс массы тела в исследуемой группе распределился следующим образом: менее 30 кг/м² — 28 (52,8 %) случаев, от 30 до 40 кг/м² — 22 (41,5 %) случая, 40 кг/м² и выше — 3 (5,7 %) случая.

Абсолютное большинство ($n = 49$ (92,5 %)) составили пациентки с люминальным РМЖ (рис. 5). Во всех случаях в данной группе больных на первом этапе лечения была выполнена операция. Четверо (7,5 %) больных HER2-положительным и трижды негативным РМЖ получили на первом этапе неoadъювантную химиотерапию согласно принятым клиническим



Рис. 1. Система IC-GOR — отечественный флуороскопический онкодетектор (ООО «МедКомплект», Россия)

Fig. 1. IC-GOR System — national fluoroscopic cancer detector (LLC “MedKomplekt”, Russia)

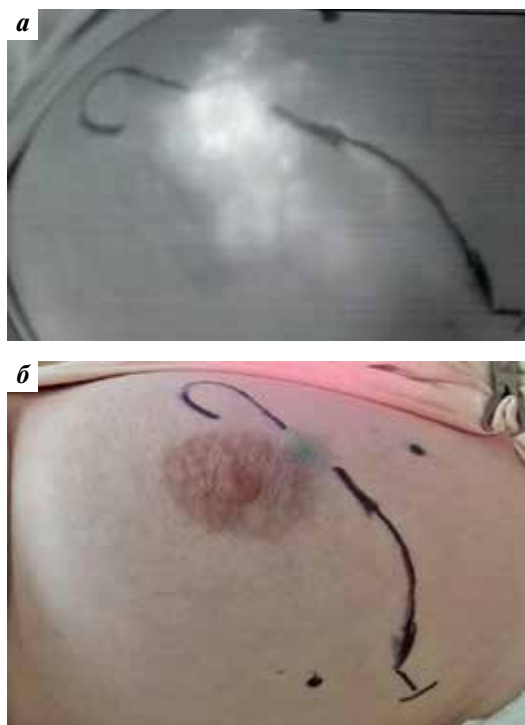


Рис. 2. Направление «дорожки» индоцианина при инфракрасной визуализации (а) и ее проекция в реальном времени (б)

Fig. 2. Indocyanin line by infrared visualization (a) and its projection in the real time (b)



Рис. 3. Контрастирование лимфатического узла в операционной ране
Fig. 3. Contrasting of the lymphatic node in the surgical wound

рекомендациям [8]. Операция была выполнена в объеме модифицированной радикальной мастэктомии по Маддену у 40 (75,5 %) пациенток, радикальная резекция молочной железы проведена в 13 (24,5 %) случаях.

Результаты

Сигнальный лимфатический узел/узлы удалось визуализировать у 51 (96,2 %) пациентки из 53. После окончательного морфологического исследования у преобладающего числа пациенток в группе отмечены

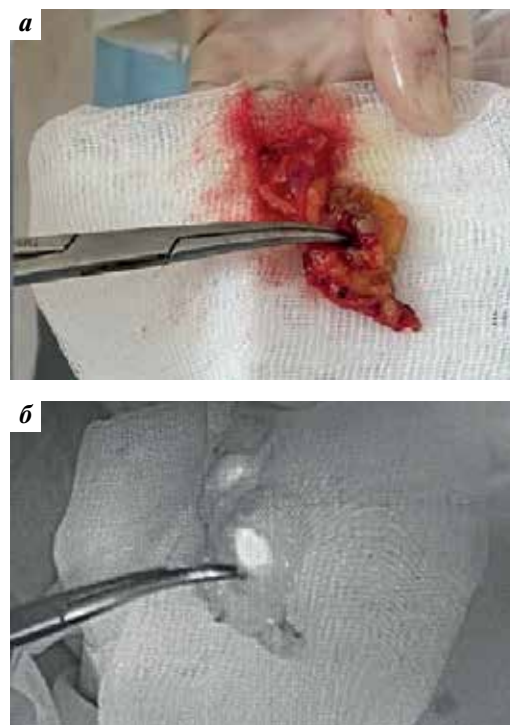


Рис. 4. Удаленные сигнальные лимфатические узлы макроскопически (а) и при инфракрасной визуализации (б)

Fig. 4. Removed sentinel lymph nodes – macroscopic view (a) and infrared visualization (b)

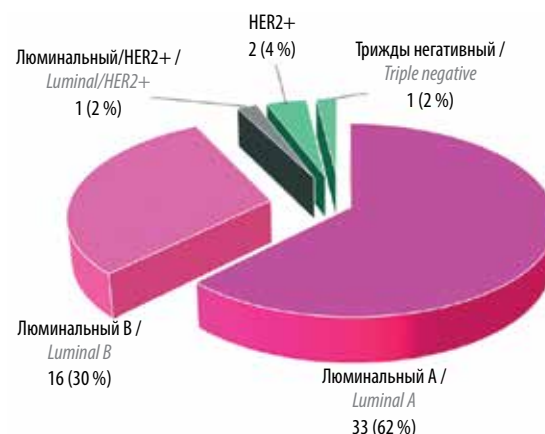


Рис. 5. Распределение пациенток по суррогатным молекулярно-биологическим подтипам рака молочной железы

Fig. 5. Distribution of patients by surrogate molecular biological subtypes of breast cancer

IA и IIA стадии заболевания – 15 (28,3 %) и 28 (52,8 %) соответственно (рис. 6). Из них степень распространенности процесса T1N0M0 установлена в 15 (28,3 %) случаях, T2N0M0 – в 22 (41,5 %). Чувствительность метода составила 92,7 %, специфичность – 95 %, точность – 93,7 %.

Метастазы в СЛУ обнаружены у 9 (17,0 %) пациенток. Из них в 3 (5,7 %) случаях метастазы в ЛУ были

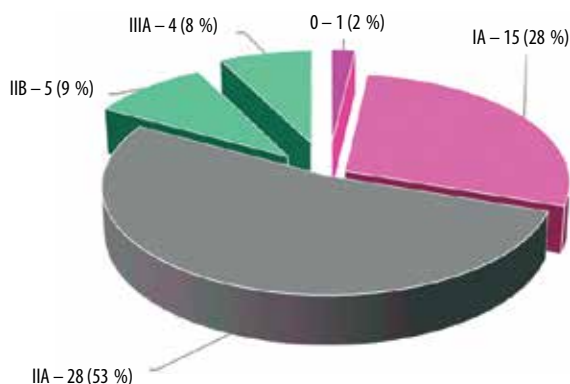


Рис. 6. Распределение пациенток по стадиям заболевания
Fig. 6. Distribution of patients by disease stages

выявлены и при последующей лимфодиссекции. Следует отметить, что у 2 пациенток там, где не удалось контрастировать ЛУ, их метастатического поражения при лимфодиссекции выявлено не было.

В 4 (7,6 %) случаях метастазы были выявлены при лимфодиссекции, но не были обнаружены в удаленных СЛУ. Таким образом, в исследуемой группе у 13 (24,5 %) пациенток было метастатическое поражение ЛУ при их отрицательном клиническом статусе и отрицательной ультразвуковой оценке.

Общее число удаленных СЛУ в изучаемой группе составило 169 (от 1 до 6), среднее число удаленных ЛУ – 3,3.

При анализе побочных эффектов аллергических и общих реакций на индоцианин отмечено не было. В 1 (1,9 %) случае зарегистрировано зеленое окрашивание кожи в месте введения препарата параареоларно при выполнении радикальной резекции молочной железы. Окрашивание исчезло в течение 2 нед без каких-либо косметических последствий.

Обсуждение

При анализе изучаемой группы число пациенток, не имеющих метастазов в ЛУ, составило 40 (75,5 %). Таким образом, в большей части наблюдений мы могли бы избежать стандартной лимфодиссекции и негативных результатов, связанных с ее выполнением. Уже в 2005 г., по данным А. Luini и соавт., только 30 % больных ранним РМЖ, которые обращались в клинику, имели положительные ЛУ, и их число в перспективе должно уменьшиться в связи с развитием скрининговых программ [6]. Деэскалация объема операции на лимфатических путях без потери прогностической информации имеет громадное значение для качества жизни пациенток [35].

Стандартной методикой, которая позволяет избежать лимфодиссекции у пациенток, не имеющих метастазов в регионарные ЛУ, является биопсия СЛУ. Эффективность и безопасность этой методики была

доказана в ряде рандомизированных исследований. Методика, принятая во многих странах за стандартную, включает двойное контрастирование: радиосцинтиграфию с препаратом на основе ^{99m}Tc и использование синего лимфотропного красителя [14]. В то же время при отработанной методике использование только препаратов на основе радиоизотопа ^{99m}Tc позволяет получить допустимый уровень детекции ЛУ [13, 19, 20].

Применение радиосцинтиграфии требует наличия в клинике сертифицированного отделения, что влечет серьезные одномоментные и текущие затраты и обуславливает необходимость соблюдения специальных мер предосторожности при работе с источником излучения. Не все клиники имеют такие возможности даже в развитых странах [36]. Поэтому в течение многих лет идет поиск других методик, позволяющих надежно идентифицировать состояние СЛУ. Одной из таких методик является флуоресцентная лимфография (метод ICG), эффективность которой была показана во многих исследованиях. В нашей стране пионерами этого метода являются С.М. Портной и соавт. (2019), показавшие его высокую эффективность при использовании прибора Photodynamic Eye C9830 (Hamamatsu Photonics, Япония) [27]. Исследователи из Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена во главе с А.Д. Зикиряходжаевым использовали в своей работе ICG (Verdyne) (Diagnostic Green GmbH, Германия) и аппараты SPY 2000 (Novadaq Technologies Inc., Канада) и Stryker (Stryker Corporation, США) [26, 37].

В нашем исследовании мы применяли для детекции СЛУ разработки российского производства: ICG (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ») и светодиодный флуороскопический детектор IC-GOR (ООО «МедКомплект»). Уровень детекции СЛУ 96,2 % был в пределах принятых значений (>95 %) и соответствовал результатам, представленным другими авторами (табл. 1, 2).

Уровень детекции СЛУ при использовании флуоресцентного метода во многих исследованиях был значительно выше, чем при использовании синего красителя [32, 33, 38, 40, 41]. Однако в связи с тем, что вторая группа препаратов не используется в нашей стране, больший интерес представляет сравнение эффективности методики ICG-детекции со стандартно используемой процедурой радиосцинтиграфии с препаратами ^{99m}Tc .

В абсолютном большинстве исследований использовалась методика двойного контрастирования (^{99m}Tc и ICG) у каждой пациентки. Сравнение проводилось по уровню детекции для каждого препарата и числу удаленных ЛУ [11, 25, 30, 39, 42, 43].

Уже в 2013 г. исследование В. Ballardini и соавт. показало высокую конкордантность радиоизотопного и флуоресцентного методов – 93,5 %, при этом уровень детекции для ICG составил 99,6 % [30]. Эти данные были

Таблица 1. Среднее число удаленных сигнальных лимфатических узлов и частота детекции, по данным литературы

Table 1. Average number of deleted sentinel lymph nodes and frequency of detection according to the literature

Исследование Study	Препарат Preparation	Число пациентов Number of patients	Среднее число сигнальных лимфатических узлов Sentinel lymph nodes average number	Уровень идентификации лимфатических узлов, % Lymph nodes identification level, %
А.Д. Зикиряходжаев и др. (2023) [26] A.D. Zikiryakhodzhaev et al. (2023) [26]	ICG	153	2,5	98,0
С.М. Портной и др. (2019) [27] S.M. Portnoy et al. (2019) [27]	ICG	99	1,9	98,0
T. Kitai et al. (2005) [24]	ICG	18	2,8	94,0
K. Aoyama et al. (2011) [29]	ICG	312	3,41	100
C. Chi et al. (2013) [31]	ICG	22	2,7	100
F. Pellini et al. (2022) [23]	ICG	184	3,4	98,3
W. Guo et al. (2014) [38]	ICG	36	3,6	97,2
	BD	32	2,1	81,3
J. Liu et al. (2017) [33]	ICG	60	2,95	100
	BD	60	1,77	88,3
J. Guo et al. (2017) [32]	ICG	184	3,0	97,0
	BD	184	2,0	89,0
Z. Wang et al. (2020) [40]	ICG	70	3,5	100
	BD	70	2,4	93,0
C. Zhang et al. (2021) [41]	ICG	197	3,0	95,4
	BD	197	2,1	89,3
B. Ballardini et al. (2013) [30]	ICG	134	—	99,6
	RI	134	—	94,0
F. Verbeek et al. (2014) [25]	ICG	95	1,9	99,0
	RI + ICG	95	1,9	99,0
D. Samorani et al. (2016) [42]	ICG	821	2,3	97,2
	RI	821	1,7	97,0
T. Sugie et al. (2016) [39]	ICG	821	2,3	97,2
	RI	821	1,7	97,0
T. Papathemelidis et al. (2018) [11]	ICG	99	2,2	98,0
	RI	99	1,7	98,0
C. Ngo et al. (2020) [43]	ICG	77	2,3	96,0
	RI	77	2,3	93,0

Примечание. ICG — индоцианин зеленый; BD — синий краситель; RI — радиоизотоп.

Note. ICG — indocyanine green; BD — blue dye; RI — radioisotope.

подтверждены в более поздних исследованиях [11, 43]. Кроме того, в работе F. Verbeek и соавт. (2014) был показан одинаковый уровень детекции СЛУ для ICG и комбинации ICG с ^{99m}Tc — 99 % [25].

Важным показателем является частота ложноотрицательных результатов. При использовании методики биопсии СЛУ допустимой считается частота <10 %. Большинство исследований с использованием ICG комбинировали эту методику со стандартно принятыми и сравнивали эффективность флуоресцентного исследования с таковой стандартных методов. При отсутствии метастазов в СЛУ лимфодиссекция не выполнялась. Поэтому интересны результаты исследований, авторы которых выполняли стандартную лимфодиссекцию после биопсии СЛУ (см. табл. 2). Частота ложноотрицательных результатов при этом варьировала от 0 до 12 %. В нашем исследовании частота ложноотрицательных результатов составила 7,6 %, что ниже допустимого показателя 10 % и является приемлемым результатом.

Согласно данным современных исследований, наличие метастазов в 1–2 СЛУ не всегда требует выполнения стандартной лимфодиссекции. Назначение послеоперационной лучевой терапии позволяет добиться результатов лечения, не отличающихся от полученных при расширении объема операции на лимфатических путях, а ложноотрицательные ЛУ не оказывают значимого влияния на прогноз заболевания [45, 46].

В то же время в проспективном исследовании NSABP-B32 частота ложноотрицательных результатов зависела от числа удаленных ЛУ [47]. В исследовании H. Li и соавт. (2019) число удаленных СЛУ в многофакторном анализе является независимым фактором, предсказывающим частоту ложноотрицательных результатов. Так, при удалении 1, 2, 3 и 4 ЛУ она составила 23,53; 15,79; 3,85 и 1,79 % соответственно (при использовании синего красителя) [48].

В настоящее время вопрос об оптимальном числе ЛУ, удаляемых при биопсии СЛУ, остается спорным, но, по мнению некоторых авторов, удаление 3 ЛУ позволит редуцировать частоту ложноотрицательных результатов до уровня <10 %, в то время как только 1 удаленный сигнальный узел неадекватно отражает статус ЛУ [22, 32, 49, 50]. Биопсия СЛУ изначально была использована как методика, позволяющая дифференцировать пациенток по параметру отсутствия/наличия поражения регионарных ЛУ для решения вопроса о необходимости лимфодиссекции. Однако если мы хотим избежать лимфодиссекции и использовать на практике результаты исследований ACOSOG Z0011 и AMAROS [45, 46] при наличии метастазов в 1–2 СЛУ, то, возможно, лучше удалить несколько узлов, а не 1 или 2 [11, 22]. В опубликованном консенсусе конференции по лечению раннего РМЖ в Сент-Галлен (2023) указывается на то, что показания к системной терапии, основанные на количестве вовлеченных ЛУ, должны обсуждаться мультидисциплинарной командой и индивидуализироваться для пациентов [51].

Число удаляемых ЛУ при использовании ICG больше, чем при других методах детекции. В нашем исследовании среднее число удаленных ЛУ составило 3,3. Это соответствует показателям, полученным другими авторами. Так, по данным Т. Ноё и соавт. (2010), среднее число СЛУ, обнаруженных флуоресцентным методом, синим красителем и радиоизотопом, составило 3,8; 1,9 и 2,0 соответственно [52]. Видимо, флуоресцентная методика позволяет идентифицировать не только СЛУ, но и, возможно, пара-СЛУ. Это может, с одной стороны, указывать на, возможно, большую надежность ICG (особенно для выявления статуса N2–3 и, соответственно, планирования более интенсивного адъювантного лечения), но с другой — приводить к избыточному объему операции из-за ICG —

Таблица 2. Частота ложноотрицательных результатов при биопсии сигнального лимфатического узла, по данным литературы
Table 2. Frequency of false-negative results in biopsy of sentinel lymph nodes according to the literature

Исследование Study	Препарат Preparation	Число пациентов Number of patients	Частота нахождения сигнального лимфатического узла, %; число сигнальных лимфатических узлов Sentinel lymph node identification frequency, %; sentinel lymph nodes number	Частота ложно- отрицательных результатов, % Frequency of false- negative results, %
С.М. Портной и др. (2019) [27] S.M. Portnoy et al. (2019) [27]	ICG	99	98,0; 1,9	3,6
T. Kitai et al. (2005) [24]	ICG	18	94,0; 2,8	0
C. Chi et al. (2013) [31]	ICG	22	100; 2,7	4,5
W. Guo et al. (2014) [44]	ICG	86	93,0; 2,4	12,0

детекции. Хотя в литературе нет четких указаний на то, что удаление 3–4 ЛУ значительно увеличивает число послеоперационных осложнений по сравнению с меньшим объемом биопсии [11, 22, 34, 50].

В отсутствие результатов масштабных рандомизированных исследований с использованием метода ICG важными представляются результаты мета-анализов, опубликованных в последние годы. Так, X. Zhang и соавт. (2016) проанализировали исследования, где после биопсии СЛУ выполнялась полная аксиллярная диссекция, независимо от результата биопсии. В анализ было включено 6 исследований и 254 клинических случая. Уровень детекции при использовании ICG был 98 % [53]. N. Россо и соавт. (2023) также показали, что ICG имеет статистически достоверные преимущества перед другими методами в плане идентификации ЛУ [54]. M.S. Kedrzycki и соавт. (2021) на основании 10 исследований (944 пациента) не обнаружили разницы в уровне идентификации ЛУ при сравнении ICG и ^{99m}Tc . Количество удаленных СЛУ было на 0,218 больше при использовании ICG, чем при стандартной технике. Однако авторы задаются вопросом, может ли такое незначительное увеличение в числе ЛУ иметь значимое влияние в плане негативных последствий, поскольку в настоящее время нет рандомизированных исследований, сравнивающих число удаленных СЛУ и частоту послеоперационных осложнений [55].

В нашем исследовании мы не выявили системных или аллергических реакций при использовании флуоресцентного метода. Единственным побочным эффектом была обратимая пигментация кожи, зарегистрированная в 1 (1,9 %) случае. Это соответствует данным, полученным другими авторами, также отметившими обратимую пигментацию кожи и отсутствие других значимых негативных явлений при применении ICG [26, 29, 31, 38, 42].

В своем исследовании мы использовали для детекции СЛУ дозу 5 мг индоцианина, разведенную в 4 мл воды для инъекций. При этом визуализация лимфатических путей (светящаяся дорожка) была достигнута не во всех случаях. Доза 5 мг используется многими авторами и рассматривается оптимальной в плане осмотического и гидростатического давления [34]. В исследовании D. Murgava и соавт. (2009) визуализация лимфатических путей зависела от дозы препарата. При дозе 15 мг лимфатические пути визуализировались в 62,5 % случаев, а при введении 5 мг препарата визуализация (светящиеся дорожки) была слабой. При этом уровень детекции СЛУ не изменялся при увеличении дозы ICG [56]. Кроме того, многие авторы отмечают, что гораздо меньшая доза препарата (0,625 мг) является достаточной для визуализации ЛУ [25, 29]. Более высокие дозы могут приводить к ухудшению визуализации из-за «гашения» флуорофора. Иными словами, при излишне высокой концентрации фотоны, излучаемые

ICG, реабсорбируются и не улавливаются аппаратурой. Кроме того, такие концентрации препарата могут усилить его отток в ЛУ II уровня, что приведет к увеличению числа удаляемых СЛУ. Молекулы ICG, имеющие небольшой диаметр (≤ 1 нм), распространяются значительно быстрее и проходят через значительно меньшие лимфатические сосуды, чем радиоизотоп. При этом изотоп лучше задерживается в ЛУ [25].

К. Аоуама и соавт. (2011) большее значение придают не концентрации препарата, а интерстициальному давлению в лимфатических сосудах, которое влияет на попадание препарата в лимфатические пути. Авторы использовали концентрацию 0,125 мг/мл – 5 мл. По их мнению, использование неадекватного объема, времени после инъекции и неадекватного массажа может ослабить возможность красителя достичь ЛУ [29].

Есть данные о том, что высокий индекс массы тела и более пожилой возраст могут ухудшать визуализацию СЛУ за счет более низкого интерстициального давления в лимфатических путях и толстого слоя жировой клетчатки [29, 57]. Но ряд авторов, которые исследовали влияние этих параметров, не смогли показать их значения для уровня детекции ЛУ [32, 33, 58].

Одним из важных факторов использования ICG-детекции является стоимость метода, на что указывают многие авторы [23, 57, 59]. Так, Е.М. Grischke и соавт. (2015) в своей работе приводят среднюю стоимость процедуры биопсии СЛУ с использованием ^{99m}Tc , которая составляет 300–350 €, в то время как стоимость методики с использованием ICG значительно ниже – около 100 € [57]. Согласно результатам, полученным Е.П. Куликовым и соавт. (2023), при применении метода флуоресцентной детекции с использованием ICG и аппарата для детекции российского производства затраты на единицу эффективности на 38–45 % ниже, чем при использовании радиоизотопного метода на основе ^{99m}Tc . Новые методы диагностики актуальны на современном этапе [59, 60].

Таким образом, метод флуоресцентной детекции имеет ряд преимуществ перед стандартными методами: 1) движение препарата можно отслеживать в реальном времени при высоком разрешении; 2) низкая стоимость и доступность; 3) практически нет побочных эффектов; 4) не требуется наличие радиоизотопного отделения; 5) не требуется длительное обучение хирурга [11, 33]. В литературе есть данные от том, что для обучения хирурга-маммолога стандартно применяемым методам детекции СЛУ требуется не менее 20 операций, в то время как в исследовании J. Liu и соавт. (2017) было показано, что при использовании флуоресцентной методики хирург может выполнять эту операцию успешно уже после 10 процедур [21, 33, 61].

В то же время среди недостатков метода ICG-детекции отмечают невозможность визуализировать ЛУ через кожу (необходим разрез), сложность одновременного

осуществления диссекции и навигации, необходимость выключения операционной лампы и возможность истечения ICG в рану при повреждении протока [24, 29, 33]. Кроме того, методика контрастирования нуждается в стандартизации: по данным разных авторов, различаются количество точек введения (от 1 до 4), доза вводимого препарата (от 0,625 до 25 мг), время детекции (от 2–3 до 20 мин), используемые источники света [11, 13, 23–26, 29, 36].

Однако, несмотря на недостатки, методика флуоресцентной детекции ЛУ является простой и удобной в клинической работе, не требует больших финансовых затрат, а ее результаты не отличаются от таковых стандартных методов биопсии СЛУ. Кроме того, использование надежных отечественных разработок позволяет еще более снизить стоимость методики и повышает ее доступность.

Выводы

Применяемая нами методика контрастирования (раствор ICG, содержащий 5 мг действующего вещества, введение препарата внутривенно/подкожно после общей анестезии, экспозиция для накопления не менее 10 мин) может считаться адекватной. Частота детекции СЛУ при данном методе составляет 96,2 % при допустимой частоте ложноотрицательных результатов – 7,54 % и клинически незначимых побочных эффектах. ICG (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) и светодиодный флуороскопический онкодетектор IC-GOR (ООО «МедКомплект», Россия) можно рекомендовать для рутинного выполнения биопсии СЛУ. Эта комбинация препарата и оборудования российского производства позволяет добиться результатов, сопоставимых с данными мировой литературы, при значительно меньших финансовых затратах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S. et al. Twenty-five year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347(8):567–75. DOI: 10.1056/NEJMoa020128
2. Veronesi U., Orecchia R., Zurrada S. et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: A randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16(3):383–8. DOI: 10.1093/annonc/mdi089
3. Krag D.N., Anderson S.L., Julian T.B. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):927–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2
4. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546–53. DOI: 10.1056/NEJMoa012782
5. Beenken S.W., Urist M.M., Zhang Y. et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. *Ann Surg* 2003;237(5):732–9. DOI: 10.1097/01.SLA.0000065289.06765.71
6. Luini A., Gatti G., Ballardini B. et al. Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(2):259–62. DOI: 10.1093/annonc/mdi060
7. «Золотой стандарт» профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. Российское общество онкомаммологов, 2024. Доступно по: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit>. Gold Standard for Prevention, Diagnosis, Treatment and Rehabilitation of Patients with Breast Cancer. Russian Breast Cancer Society, 2024. Available at: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit>. (In Russ.).
8. Рак молочной железы. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4?ysclid=ipeg3r4c66236986110. Breast cancer. Clinical recommendations of Ministry of Health of Russia. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4?ysclid=ipeg3r4c66236986110. (In Russ.).
9. Breast Cancer, 2023, v. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
10. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал 2023;22(5):5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13 Shakhzadova A.O., Starinskiy V.V., Lisichnikova I.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal* 2023;22(5):5–13. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-136
11. Papathelemis T., Jablonski E., Scharl A. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients by means of indocyanine green using the Karl Storz VITOMD fluorescence camera. *Biomed Res Int* 2018;2018:6251468. DOI: 10.1155/2018/6251468
12. Jimbo K., Nakadaira U., Watae C. et al. Clinical significance of discordances in sentinel lymph node reactivity between radioisotope and indocyanine green fluorescence in patients with cN0 breast cancer. *Asian J Surg* 2023;46(1):277–82. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.03.075
13. Kang J., Lee J.H., Lee J. et al. Comparative study between radioisotope uptake and fluorescence intensity of indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Breast Cancer* 2022;25(3):244–52. DOI: 10.4048/jbc.2022.25.e27
14. Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. A metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1):4–16. DOI: 10.1002/cncr.21568
15. Lyman G.H., Somerfield M.R., Bosserman L.D. et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(5):561–4. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0947
16. Geyer C.E., Garber J.E., Gelber R.D. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline

- patho-genic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 2022;33(12):1250–68. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.09.159
17. Harbeck N., Rastogi P., Martin M. et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021;32(12):1571–81. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.015
 18. Performance and Practice Guidelines for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients. The American Society of Breast Surgeons Official Statement. 2018. Available at: <http://www.breastsurgeons.org/officialstmts/sentinel.shtml>.
 19. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К. и др. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;6(2):12–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20
Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K. et al. Twenty years of experience studying sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2020;6(2):12–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20
 20. Brackstone M., Baldassarre F.G., Perera F.E. Management of the axilla in early-stage breast cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(27):3056–82. DOI: 10.1200/JCO.21.00934
 21. Ikeda T., Jinno H., Fujii H., Kitajima M. Recent development of sentinel lymph node biopsy for breast cancer in Japan. *Asian J Surg* 2004;27(4):275–8. DOI: 10.1016/S1015-9584(09)60050-6
 22. Jin Y., Yuan L., Zhang Y. et al. A prospective self-controlled study of indocyanine green, radioisotope, and methylene blue for combined imaging of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Front Oncol* 2022;12:803804. DOI: 10.3389/fonc.2022.803804
 23. Pellini F., Bertoldi L., Deguidi G. et al. The use of indocyanine green as the only tracer for the identification of the sentinel lymph node in breast cancer: Safety and feasibility. *Gland Surg* 2022;11(7):1139–47. DOI: 10.21037/gs-21-609
 24. Kitai T., Inomoto T., Miwa M., Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2005;12(3):211–5. DOI: 10.2325/jbcs.12.211
 25. Verbeek F., Troyan S.L., Mieoget S.D. et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: A multicenter experience. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(2):333–42. DOI: 10.1007/s10549-013-2802-9
 26. Зикиряходжаев А.Д., Старкова М.В., Тимошкин В.О. Индоцианин зеленый в диагностике и реконструктивной хирургии при раке молочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2023;9(2):20–4. DOI: 10.17116/hirurgia202309220
Zikiryakhodzhayev A.D., Starkova M.V., Timoshkin V.O. Indocyanine green in diagnostic and reconstructive surgery in breast cancer. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov* 2023;9(2):20–4. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202309220
 27. Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М. 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):243–9.
Portnoy S.M., Kuznetsov A.V., Shakirova N.M. et al. Sentinel lymph node biopsy using fluorescent lymphography in patients with T1–4N0M0 breast cancer: High diagnostic capabilities. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2019;65(2):243–9. (In Russ.).
 28. Motomura K., Inaj P., Komoike Y. et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patient. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29(12):604–7. DOI: 10.1093/jjco/29.12.604
 29. Aoyama K., Kamio T., Ohchi T. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. *World J Surg Oncol* 2011;9:157. DOI: 10.1186/1477-7819-9-157
 30. Ballardini B., Santoro L., Sangalli C. et al. 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. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(12):1332–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.004
 31. Chi C., Ye J., Ding H. et al. Use of indocyanine green for detecting the sentinel lymph node in breast cancer patients: From preclinical evaluation to clinical validation. *PLoS One* 2013;8(12):e83927. DOI: 10.1371/journal.pone.0083927
 32. Guo J., Yang H., Wang S. et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: A prospective cohort study. *World J Surg Oncol* 2017;15(1):196. DOI: 10.1186/s12957-017-1264-7
 33. Liu J., Huang L., Wang N. et al. Indocyanine green detects sentinel lymph nodes in early breast cancer. *J Int Med Res* 2017;45(2):514–24. DOI: 10.1177/0300060516687149
 34. Sugie T., Kassim A.K., Takeuchi M. et al. A novel method for sentinel lymph node biopsy by indocyanine green fluorescence technique in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2010;2(2):713–20. DOI: 10.3390/cancers2020713
 35. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M. et al. Randomized Multi-center Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9):599–609. DOI: 10.1093/jnci/djj158
 36. Agrawal S.K., Hashlamoun I., Karki B. et al. Diagnostic performance of indocyanine green plus methylene blue versus radioisotope plus methylene blue dye method for sentinel lymph node biopsy in node-negative early breast cancer. *JCO Glob Oncol* 2020;6:1225–31. DOI: 10.1200/GO.20.00165
 37. Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Багдасарова Д.В. и др. Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы с применением метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый. *Biomedical Photonics* 2019;8(4):4–10. DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-4-4-10
Zikiryakhodzhayev A.D., Saribekyan E.K., Bagdasarova D.V. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using indocyanine green fluorescent imaging. *Biomedical Photonics* 2019;8(4):4–10. (In Russ.). DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-4-4-10
 38. Guo W., Zhang L., Ji J. et al. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near-infrared guided indocyanine green in comparison with blue dye. *Tumour Biol* 2014;35(4):3073–8. DOI: 10.1007/s13277-013-1399-2
 39. Sugie T., Kinoshita T., Masuda N. et al. Evaluation of the clinical utility of the ICG fluorescence method compared with the radioisotope method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(1):44–50. DOI: 10.1245/s10434-015-4809-4
 40. Wang Z., Cui Y., Zheng M. et al. Comparison of indocyanine green fluorescence and methylene blue dye in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Gland Surg* 2020;9(5):495–501. DOI: 10.21037/gs-20-671
 41. Zhang C., Li Y., Wang X. et al. Clinical study of combined application of indocyanine green and methylene blue for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(15):e25365. DOI: 10.1097/MD.00000000000025365
 42. Samorani D., Fogacci T., Panzini I. et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: A prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(1):64–70. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.047
 43. Ngô C., Sharifzadehgan S., Lecurieux-Lafayette C. et al. Indocyanine green for sentinel lymph node detection in early breast cancer: Prospective evaluation of detection rate and toxicity – The FLUOBREAST trial. *Breast* 2020;26(12):2357–63. DOI: 10.1111/tbj.14100
 44. Guo W., Zhang L., Ji J. et al. Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *World J Surg Oncol* 2014;12:290. DOI: 10.1186/1477-7819-12-290

45. Donker M., Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7
46. Giuliano A.E., Ballman K.V., 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. DOI: 10.1001/jama.2017.11470
47. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70278-4
48. Li H., Jun Z., Zhi-Cheng G. et al. Factors that affect the false negative rate of sentinel lymph node mapping with methylene blue dye alone in breast cancer. *J Int Med Res* 2019;47(10):4841–53. DOI: 10.1177/0300060519827413
49. Dumitru D., Khan A., Catanuto G. et al. Axillary surgery in breast cancer: The beginning of the end. *Minerva Chir* 2018;73(3):314–21. DOI: 10.23736/S0026-4733.18.07728-3
50. Yang R., Dong C., Jiang T. et al. Indocyanine green and methylene blue dye guided sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: A single-center retrospective survival study in 1574 patients. *Clin Breast Cancer* 2023;23(4):408–14. DOI: 10.1016/j.clbc.2023.02.002
51. Curigliano G., Burstein H.J., Gnant M. et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 2023;34(11):970–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.017
52. Hojo T., Nagao T., Kikuyama M. et al. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. *Breast* 2010;19(3):210–3. DOI: 10.1016/j.breast.2010.01.014
53. Zhang X., Li Y., Zhou Y. et al. Diagnostic performance of indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(6):e0155597. DOI: 10.1371/journal.pone.0155597
54. Rocco N., Velotti N., Pontillo M. et al. New techniques *versus* standard mapping for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg* 2023;75(6):1699–710. DOI: 10.1007/s13304-023-01560-1
55. Kedrzycki M.S., Leiloglou M., Ashrafian H. et al. Meta-analysis comparing fluorescence imaging with radioisotope and blue dye-guided sentinel node identification for breast cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2021;28(7):3738–48. DOI: 10.1245/s10434-020-09288-7
56. Murava D., Hirche C., Dresel S., Hunerbein M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009;96(11):1289–94. DOI: 10.1002/bjs.6721
57. Grischke E.M., Röhm C., Hahn M. et al. ICG fluorescence technique for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: Results of a prospective open-label clinical trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(9):935–40. DOI: 10.1055/s-0035-1557905
58. Ng S., Pitsinisa V., Elseedawya E.H. et al. Indocyanine green is a safe and effective alternative to radioisotope in breast cancer sentinel lymph node biopsy regardless of patient body mass index. *Eur Surg Res* 2023;64(2):230–6. DOI: 10.1159/000528155
59. Куликов Е.П., Шомова М.В., Титов Д.С. и др. Фармакоэкономическое исследование применения методов флуоресцентной лимфографии и радионуклидной диагностики для обнаружения сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2023;16(4):596–606. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.219
60. Куликов Е.П., Шомова М.В., Титов Д.С. et al. Pharmacoeconomic study of fluorescent lymphography and radionuclide diagnostics methods for sentinel lymph node detection in breast cancer. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics* 2023;16(4):596–606. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.219
61. Куликов Е.П., Демко А.Н., Волков А.А. и др. Диагностические возможности современной радиотермометрии в онкоматематической практике. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова* 2021;29(4):531–8. DOI: 10.17816/PAVLOVJ70596
62. Kulikov E.P., Demko A.N., Volkov A.A. et al. Diagnostic capabilities of modern radiothermometry in mammological oncology practice. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2021;29(4):531–8. (In Russ.). DOI: 10.17816/PAVLOVJ70596
63. Cox C.E., Salud C.J., Cantor A. et al. Learning curves for breast cancer sentinel node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001;193(6):593–600. DOI: 10.1016/S1072-7515(01)01086-9

Вклад авторов

М.В. Шомова, А.Н. Демко: концепция, дизайн и написание статьи, подбор и обработка материала;

Е.П. Куликов: редактирование статьи;

И.И. Виноградов: организация и морфологическое исследование операционного материала;

А.Д. Герасимова: подбор и обработка материала;

А.Н. Буданов: организация и проведение ультразвуковой оценки.

Authors' contributions

M.V. Shomova, A.N. Demko: concept and design of the study, writing the article, selection and processing of material;

E.P. Kulikov: editing the article;

I.I. Vinogradov: organization and conducting of morphological studies;

A.D. Gerasimova: selection and processing of material;

A.N. Budanov: organization and conducting of ultrasound studies.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Шомова / M.V. Shomova: <https://orcid.org/0000-0002-6235-0925>

Е.П. Куликов / E.P. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0003-4926-6646>

А.Н. Демко / A.N. Demko: <https://orcid.org/0000-0002-7941-5158>

И.И. Виноградов / I.I. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-4341-6992>

А.Д. Герасимова / A.D. Gerasimova: <https://orcid.org/0009-0006-9264-1746>

А.Н. Буданов / A.N. Budanov: <https://orcid.org/0000-0002-8706-2655>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на проведение исследования и использование персональных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the ethics committee of Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent on participation in the study and the use of their personal data.