

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-52-58>



Биопсия сигнального лимфатического узла флуоресцентным методом с индоцианином зеленым при раннем раке молочной железы: опыт ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы

К.С. Титов^{1, 2}, И.Н. Лебединский¹, И.Н. Куц¹, Ш.Р. Джамилов¹, А.С. Сухотько¹, З.В. Лорие¹, З.А. Багателия^{1, 3}, С.С. Лебедев^{1, 3}, Д.Н. Греков^{1, 3}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Иван Николаевич Куц vanya-kuts97@yandex.ru

Современные диагностические методики с более точным стадированием опухолевого процесса и эффективное высокотехнологичное лечение рака молочной железы являются весьма актуальными, поскольку данное заболевание занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. Биопсия сигнального лимфатического узла является альтернативой аксиллярной лимфодиссекции у пациентов с клинически не пораженными регионарными лимфатическими узлами (cN0). Это позволяет избежать развития у пациентов таких грозных и нередко инвалидизирующих осложнений лимфодиссекции, как длительная послеоперационная лимфорея и лимфатический отек верхней конечности (лимфостаз). Стандартным методом выполнения биопсии сигнального лимфатического узла является радиоизотопный, но в последние годы появляется все больше и больше научных исследований и публикаций об эффективности в онкохирургии нетоксичного и нерадиоизотопного метода – флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым.

В настоящей статье проанализированы опыт и результаты выполнения биопсии сигнального лимфатического узла флуоресцентным методом с индоцианином зеленым при раннем раке молочной железы в ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы.

Ключевые слова: ранний рак молочной железы, радикальная резекция, сигнальный лимфатический узел, флуоресцентная лимфография, индоцианин зеленый, биопсия сигнального лимфатического узла

Для цитирования: Титов К.С., Лебединский И.Н., Куц И.Н. и др. Биопсия сигнального лимфатического узла флуоресцентным методом с индоцианином зеленым при раннем раке молочной железы: опыт ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):52–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-52-58>

Fluorescent signal lymph node mapping using indocyanine green in early breast cancer patients (Botkin Hospital experience)

K.S. Titov^{1, 2}, I.N. Lebedinskiy¹, I.N. Kuts¹, Sh.R. Dzhamilov¹, A.S. Sukhotko¹, Z.V. Lorie¹, Z.A. Bagateliya^{1, 3}, S.S. Lebedev^{1, 3}, D.N. Grekov^{1, 3}

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Ivan Nikolaevich Kuts vanya-kuts97@yandex.ru

Modern diagnostic methods with more accurate staging of the tumor process and effective high-tech treatment of breast cancer are very relevant, since this disease ranks first in the structure of cancer morbidity and mortality among women. Mapping of the signal lymph node is an alternative to axillary lymphatic dissection in patients with clinically intact regional lymph nodes (cN0). This allows patients to avoid such formidable, often and disabling complications of lymphatic dissection as prolonged postoperative lymphorrhea and lymphatic swelling of the upper extremity (lymphostasis). Radioisotope is the standard method of performing lymph node mapping, but recent years there have been more and more scientific studies and publications on the effectiveness of the non-toxic and non-radioisotope method in oncology – fluorescent lymphography with indocyanine green.

This article analyzes the experience and results of performing a mapping signal lymph node by a fluorescent method with indocyanine green at an early staged breast cancer in the Botkin Hospital, Moscow.

Keywords: early breast cancer, radical resection, sentinel lymph node, fluorescent lymphography, indocyanine green, biopsy of sentinel lymph node

For citation: Titov K.S., Lebedinskiy I.N., Kuts I.N. et al. Fluorescent signal lymph node mapping using indocyanine green in early breast cancer patients (Botkin Hospital experience). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(1):52–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-52-58>

Введение

Согласно данным Международного агентства по изучению рака на 2020 г., рак молочной железы (РМЖ) в мире занимает 1-е место по заболеваемости среди злокачественных новообразований у женщин, с общей долей 24,5 %. Смертность от данной опухоли на 2020 г. составляет 15,5 % и также занимает 1-е место в структуре онкологической летальности у женщин [1].

Хирургический метод является основным и радикальным подходом в комплексном лечении РМЖ, а иногда и единственным при раннем раке [2]. Однако, поскольку РМЖ является системным заболеванием, с конца 1970-х годов мировое медицинское сообщество задалось вопросом уменьшения объема хирургического вмешательства, и в 1980 г. группе канадских и американских ученых удалось продемонстрировать успешные результаты исследования NSABP B-04 [3]. В. Fisher и соавт. еще раз подтвердили связь метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) с более плохим прогнозом РМЖ: 25-летняя общая выживаемость пациенток с клинически не пораженными ЛУ (N0) составила 19–26 %, а при пораженных ЛУ – 14 %. Однако по данным подгруппового анализа не было получено разницы в общей выживаемости у пациенток со статусом N0 после выполнения мастэктомии по Холстеду и после мастэктомии с биопсией сигнального лимфатического узла (БСЛУ), т.е. без подмышечной лимфодиссекции, с последующей дистанционной лучевой терапией на области регионарного лимфооттока: 25-летняя общая выживаемость составила 25 и 26 % соответственно [3].

С усовершенствованием методов адъювантного лечения стала ясна стадирующая роль подмышечной лимфаденэктомии у пациенток с клинически не пораженными ЛУ (N0).

Определение термина БСЛУ – «биопсия постоянно расположенного сигнального ЛУ, первого на пути лим-

фатического оттока от злокачественной опухоли» – впервые было дано Е.А. Gould и соавт. в работе, посвященной исследованию регионарной лимфодиссекции при раке околоушной слюнной железы [4]. С совершенствованием методов скрининга и ранней диагностики увеличилось число пациенток с локализованными формами РМЖ, а повышение точности рентгенологических и ультразвуковых методов диагностики с морфологической верификацией на дооперационном этапе позволило более точно стадировать опухолевый процесс до операции. Согласно показаниям, БСЛУ становится стандартной альтернативой подмышечной лимфодиссекции при хирургическом лечении раннего РМЖ [2, 5]. В настоящее время на территории Российской Федерации основным методом определения сигнального ЛУ является радиоизотопный. Однако данная методика имеет ряд особенностей, таких как хранение и доставка в медицинское учреждение радиофармпрепарата, его заблаговременное введение, накопительная лучевая нагрузка на медицинский персонал, особенно в высокопотоковых онкомаммологических клиниках, трудоемкое производство радиофармпрепарата, а также наличие специализированной лаборатории. Для повсеместного применения БСЛУ в рутинной практике в РФ необходимо внедрение более безопасных и доступных для клиник методик. Опыт мировых исследований показывает возможность применения в качестве альтернативы радиоизотопному флуоресцентного метода с индоцианином зеленым (indocyanine green, ICG), одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лимфотропного введения еще в 1959 г. [6].

Данная методика по уровню диагностической ценности сопоставима с радиоизотопным методом и закреплена в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical

Oncology, ESMO) и Японского общества рака молочной железы (Japanese Breast Cancer Society, JBCS) как единственная альтернатива радиоизотопному методу БСЛУ [7–11].

Цель исследования — определение диагностической возможности и эффективности БСЛУ флуоресцентным методом с ICG у пациенток с ранним РМЖ.

Материалы и методы

В период с 1 сентября 2022 г. по 30 октября 2023 г. в исследование было включено 300 пациенток, страдающих ранним РМЖ (0, IA, IIA, IIB стадий), с клинически не пораженными ЛУ (N0). Всем пациенткам выполняли радикальную резекцию молочной железы с БСЛУ флуоресцентным методом с ICG.

Средний возраст пациенток составил 62,2 года (Me = 64): самой молодой женщине на момент операции было 29 лет, а самой возрастной — 88 лет. Большинство (196 (65,3 %)) пациенток были пожилого возраста (рис. 1). Данное распределение выбрано с учетом эндокринологических и наследственных особенностей РМЖ и отличается от возрастных групп, принятых Всемирной организацией здравоохранения.

Среди всех 300 пациенток с ранним РМЖ самыми частыми молекулярными подтипами были люминальный А, выявленный у 111 (37 %) больных, и люминальный В HER2/neu-отрицательный, зафиксированный у 121 (40,3 %) (рис. 2).

Самой частой стадией заболевания была IA (T1N0M0) стадия, диагностированная в 215 (71,6 %) случаях (рис. 3).

При подгрупповом анализе среди пациенток молодого возраста были выявлены 2 (0,6 %) женщины, у которых зафиксирована IIA стадия и люминальный В

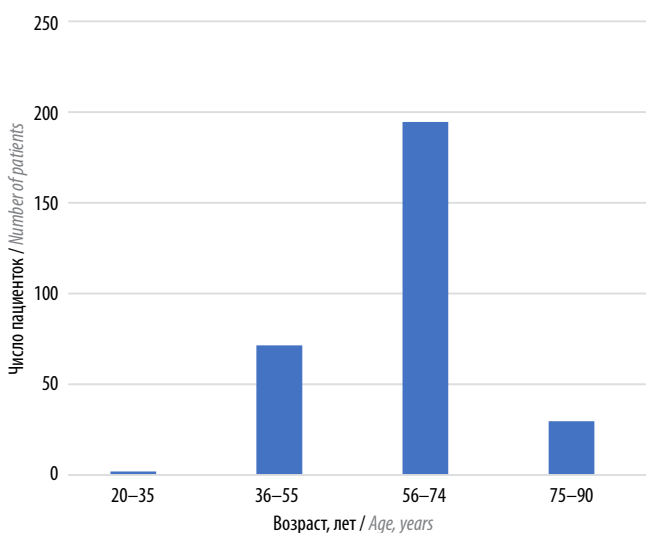


Рис. 1. Распределение пациенток по возрастным группам

Fig. 1. Distribution of patients by age group

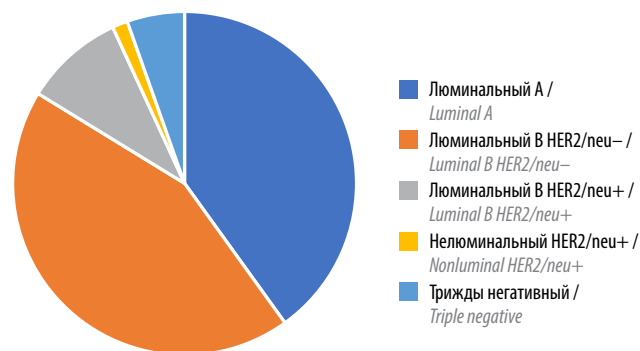


Рис. 2. Распределение пациенток по молекулярным подтипам рака молочной железы

Fig. 2. Distribution of patients by molecular subtypes of breast cancer

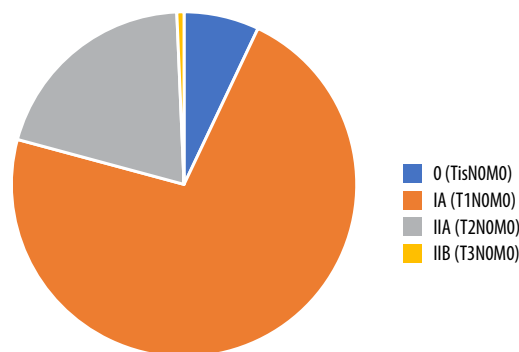


Рис. 3. Распределение пациенток по стадиям заболевания

Fig. 3. Distribution of patients by disease stages

HER2/neu-отрицательный молекулярный подтип РМЖ. В остальных рассматриваемых группах распределение по стадиям и молекулярным подтипам не отличалось от общих тенденций (см. таблицу).

Неoadъювантную системную терапию получили 24 (8 %) пациентки, среди которых наиболее часто встречались пациентки с люминальным В HER2/neu-отрицательным подтипом РМЖ ($n = 9$ (37,5 %)) и с IIA стадией заболевания ($n = 18$ (75 %)). У 7 (29,1 %) был зафиксирован полный ответ опухоли, у 16 (66,6 %) — частичный. Стабилизация опухолевого процесса установлена в 1 (4,1 %) случае. Прогрессирования опухоли на фоне неoadъювантной терапии зафиксировано не было.

Выполнение БСЛУ флуоресцентным методом с ICG. На первом этапе над пальпируемой опухолью или по периферии ареолы (универсальный подход) внутривожно в 2–3 точки (из расчета 50/50) вводится 1,0 мл ICG (5 мг/мл) (рис. 4).

Под контролем экзоскопа эндоскопической стойки отслеживается путь (трасса) ICG по лимфатическим сосудам (рис. 5).

В зоне регионарного лимфооттока в аксиллярной области на стороне поражения выполняется разрез

Распределение стадий и молекулярных подтипов рака молочной железы среди пациенток всех возрастных групп, n (%)
Distribution of breast cancer stages and molecular subtypes among patients of all age groups, n (%)

Показатель Parameter		Возрастная группа, лет Age group, years			
		20–35	36–55	56–74	75–90
Молекулярный подтип первичной опухоли Molecular subtype of primary tumor	Люминальный А Luminal A	—	25 (8,3)	74 (24,6)	12 (4,0)
	Люминальный В HER2/neu– Luminal B HER2/neu–	2 (0,6)	26 (8,6)	84 (28,0)	11 (3,6)
	Люминальный В HER2/neu+ Luminal B HER2/neu+	—	8 (2,6)	16 (5,3)	2 (0,6)
	Нелюминальный HER2/neu+ Nonluminal HER2/neu+	—	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)
	Трижды негативный Triple negative	—	5 (1,6)	9 (3,0)	1 (0,3)
Стадия заболевания Disease stage	0 (TisN0M0)	—	7 (2,3)	11 (5,6)	3 (1,0)
	IA (T1N0M0)	—	44 (14,6)	147 (49,0)	24 (8,0)
	IIA (T2N0M0)	2 (0,6)	21 (7,0)	36 (12,0)	3 (1,0)
	IIВ (T3N0M0)	—	—	2 (0,6)	—

(2 см), а также доступ с выделением регионарной клетчатки, в которой определяются сигнальные ЛУ по своему характерному яркому флуоресцентному зеленому свечению (рис. 6).

Далее проводится удаление 1–3 сигнальных ЛУ в составе клетчатки, материал отправляется на срочное патоморфологическое исследование вместе с удаляе-

мым сектором молочной железы (оценка состояния краев резекции) (рис. 7).

Результаты

У пациенток с ранним РМЖ (сN0) сигнальный ЛУ был успешно выявлен по данным срочного патолого-анатомического исследования в 293 (97,6 %) случаях,



Рис. 4. Параареолярное внутрикожное введение индоцианина зеленого
Fig. 4. Paraareolar intradermal administration of indocyanine green

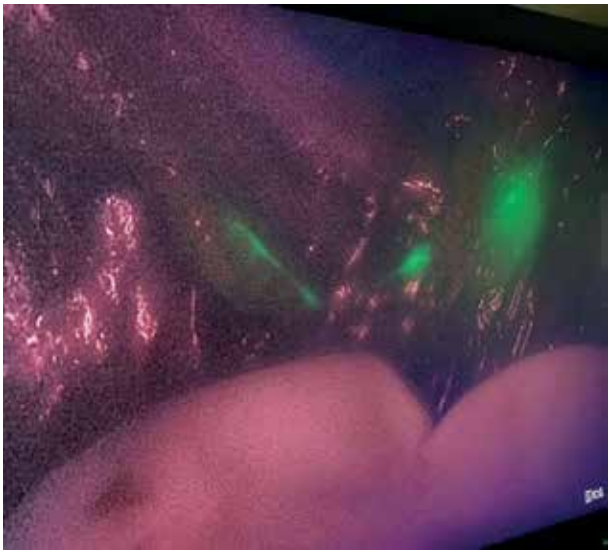


Рис. 5. Распределение индоцианина зеленого по лимфатическим путям
Fig. 5. Distribution of indocyanine green by lymphatic pathways



Рис. 6. Обнаружение сигнального лимфатического узла при помощи флуоресцентного метода с индоцианином зеленым

Fig. 6. Detection of a signal lymph node using a fluorescent method with indocyanine green

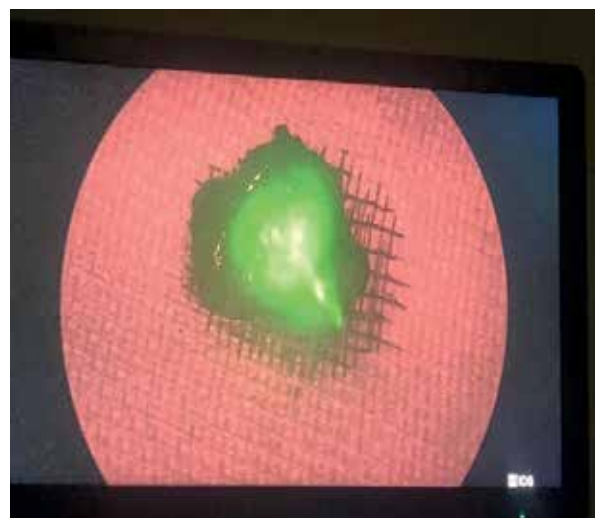


Рис. 7. Удаленный сигнальный лимфатический узел в составе клетчатки подмышечной области на стороне рака молочной железы

Fig. 7. Remote signal lymph node in the fiber of the axillary region on the side of disease

а по данным планового исследования — в 299 (99,6 %) случаях. Чувствительность выявления сигнального ЛУ составила 97,6 % и сопоставима с таковой радиоизотопного метода, принятого в качестве стандарта для БСЛУ (96,9–97,2 %).

Суммарно определено 919 ЛУ, что в среднем составило 3,063 ($Me = 3$) в каждом случае, что соответствует мировым стандартам при БСЛУ. У 10 (3,3 %) пациенток по данным срочного патологоанатомического исследования и у 20 (6,6 %) пациенток при плановом заключении обнаружены метастазы в сигнальном ЛУ: микрометастазы зафиксированы в 2 (0,6 %) случаях, макрометастазы — в 18 (6,0 %), как при срочном, так и при плановом патологоанатомическом исследовании. Таким образом, чувствительность выявления метастазов при срочном исследовании составляла 50 %.

Обсуждение

Микро- и макрометастазы в сигнальном ЛУ обнаружены у 20 (6,6 %) пациенток; это в 2 раза меньше, чем в многоцентровых исследованиях [12]. Подобный результат мы объясняем проведением экспертного ультразвукового исследования аксиллярных областей в условиях онкохирургического стационара за день до операции. При патологических изменениях со стороны ЛУ, подозрительных на наличие в них метастазов, пациенткам под ультразвуковой навигацией выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию или толстоигольную пистолетную биопсию (core-биопсию) ЛУ с цитологическим или патогистологическим исследованием. В таких случаях операцию переносили до получения морфологического заключения. В тех

случаях, когда по заключению морфолога в ЛУ имелись клетки РМЖ, пациентке проводили аксиллярную лимфодиссекцию.

По нашему мнению, представленные результаты могут изменить подход к дооперационному этапу диагностики и способствовать открытию кабинетов экспертного ультразвукового исследования в онкохирургических стационарах маммологического профиля. Существуют неоднозначные данные относительно проведения срочного патологоанатомического исследования. По нашим данным, при раннем РМЖ чувствительность данной методики составляет 50 %, что говорит о неудовлетворительном результате. Однако интраоперационное исследование позволяет избежать повторной операции и связанных с ней осложнений у 50 % пациентов с метастазами в аксиллярных ЛУ. Хотя целесообразность проведения аксиллярной лимфодиссекции также ставится под сомнение в пользу проведения лучевой терапии на зоны регионарного лимфооттока, поскольку показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациенток после этих вмешательств были сопоставимы, а число осложнений выше в 2 раза при проведении хирургического лечения [13].

В связи с этим мы считаем, что существует необходимость выделения группы пациенток с повышенным риском регионарного метастазирования, которым показано срочное патологоанатомическое исследование, и при выявлении макрометастаза — расширение операции до подмышечной лимфодиссекции и проведение всего объема хирургического лечения за одно оперативное пособие.

Выводы

Использование в ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы БСЛУ флуоресцентным методом с ICG при раннем РМЖ продемонстрировало высокую чувствительность (97,6 %) данного лечебно-диагностического метода,

что согласуется с результатами мирового опыта [14]. Флуоресцентный метод с ICG, на наш взгляд, проще в использовании, безопасен для медицинского персонала и не отличается по диагностической эффективности от стандартизированного радиоизотопного метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: <https://www.iarc.who.int/>.
2. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4. Breast Cancer. Clinical Recommendations. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4. (In Russ.).
3. Fisher B., Montague E., Redmond C. et al. Findings from NSABP protocol No. B-04 – comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. *Cancer* 1980;46(1):1–13.
4. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77–8.
5. Breast Cancer. NCCN Guidelines. Version 4.2020.
6. Pellini F., Bertoldi L., Deguidi G. 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
7. 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. *J Am Coll Surg* 2019;228:672–8. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.001
8. Старкова М.В., Зирияходжаев А.Д., Грушина Т.И. Диагностика сторожевого лимфатического узла с использованием радиоактивного коллоида. Ошибки и возможности. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области 2018;2(1–20):92, 93. Starkova M.V., Zikiryakhodjaev A.D., Grushina T.I. Diagnostics of sentinel lymph node using radioisotope colloid. Mistakes and opportunities. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i specialistov Chelya-binskoy oblasti* = Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region 2018;2(1–20):92, 93. (In Russ.).
9. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):7–23. DOI: 10.1093/annonc/mdt284
10. Jinno H., Inokuchi M., Ito T. et al. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for surgical treatment of breast cancer, 2015 edition. *Breast Cancer* 2016;23:367–77. DOI: 10.1007/s12282-016-0671-x
11. Sugie T., Ikeda T., Kawaguchi A. et al. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: A meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2017;22:11–7. DOI: 10.1007/s10147-016-1064-z
12. Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C. et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: The SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9(11):1557–64. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3759
13. Straver M.E., Meijnen P., van Tienhoven G. et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17(7):1854–61. DOI: 10.1245/s10434-010-0945-z
14. 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

Вклад авторов

К.С. Титов, Д.Н. Греков, И.Н. Лебединский, З.А. Багателья, С.С. Лебедев: сбор данных, редактирование статьи;
И.Н. Куц: сбор данных, написание статьи;
Ш.Р. Джамиллов, А.С. Сухотко, З.В. Лорие: сбор данных.

Authors' contributions

K.S. Titov, D.N. Grekov, I.N. Lebedinskiy, Z.A. Bagateliya, S.S. Lebedev: data collection, article editing;
I.N. Kuts: data collection, article writing;
Sh.R. Dzhamilov, A.S. Sukhotko, Z.V. Lorie: data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
И.Н. Куц / I.N. Kuts: <https://orcid.org/0000-0003-1516-6110>
И.Н. Лебединский / I.N. Lebedinskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7735-1106>
Ш.Р. Джамиллов / Sh.R. Dzhamilov: <https://orcid.org/0000-0002-1445-7277>
А.С. Сухотко / A.S. Sukhotko: <http://orcid.org/0000-0002-2337-5919>
З.В. Лорие / Z.V. Lorie: <https://orcid.org/0000-0002-4698-7184>
З.А. Багателья / Z.A. Bagateliya: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>
С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>
Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>

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 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the ethics committee of the S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department. All patients signed informed consent to participate in the study.