

УДК 616-006.6-091:618.195
EDN: UWIFSA
<https://doi.org/10.15275/ssmj2003269>

Оригинальная статья

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСПРЕСС-ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ю. Барсуков¹, Л.Ф. Жандарова¹, С.В. Капралов¹, О.М. Конопацкова¹, О.А. Калмыкова², Н.Г. Володина²,
Л.А. Мещерякова², Ю.И. Орлова², Л.С. Томашевская^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

²ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Саратов», Саратов, Россия

³ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер», Пенза, Россия

⁴Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия

USING EXPRESS CYTOLOGICAL METHOD FOR DIAGNOSIS OF SENTINEL LYMPH NODES IN BREAST CANCER PATIENTS

V. Yu. Barsukov¹, L. F. Zhandarova¹, S. V. Kapralov¹, O. M. Konopatskova¹, O. A. Kalmykova², N. G. Volodina², L. A. Mescheryakova², Yu. I. Orlova², L. S. Tomashevskaya^{3,4}

¹Saratov State Medical University, Saratov, Russia

²Russian Railways-Medicine of the city of Saratov, Saratov, Russia

³Regional Oncological Clinical Dispensary, Penza, Russia

⁴Penza Institute for Further Training of Physicians — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

Для цитирования: Барсуков В.Ю., Жандарова Л.Ф., Капралов С.В., Конопацкова О.М., Калмыкова О.А., Володина Н.Г., Мещерякова Л.А., Орлова Ю.И., Томашевская Л.С. Использование экспресс-цитологического метода при диагностике сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2024; 20 (3): 269–272. EDN: UWIFSA. <https://doi.org/10.15275/ssmj2003269>.

Аннотация. Цель: оценить информативность применения экспресс-цитологического метода (ЭЦМ) при исследовании сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) у больных раком молочной железы (РМЖ). *Материал и методы.* В исследовании участвовали 46 пациенток 30–85 лет с верифицированным РМЖ. Накануне операции в паренхиму пораженной молочной железы перитуморально вводили примерно 150–200 МБк радиофармпрепарата ⁹⁹mTc-Нанотоп. Через 1,5–2 ч проводили лимфосцинтиграфию с последующей ОФЭКТ/КТ, при которой визуализируются СЛУ. На следующий день после введения радиофармпрепарата, во время операции, СЛУ находили при помощи g-детектора. Далее хирург производил удаление узла (или узлов) и направлял их на ЭЦМ исследования. Для проверки информативности указанного метода проведено сравнение с «золотым стандартом» морфологической диагностики — с гистологическим исследованием послеоперационного материала. *Результаты.* ЭЦМ позволил выявить наличие метастазов в СЛУ у 12 больных, что существенно повлияло на дальнейшую тактику. Установлено, что цитологический метод исследования не уступает гистологическому, чувствительность и специфичность метода составляет 100%. При сопоставлении результатов ЭЦМ и планового гистологического исследований расхождений диагнозов по состоянию лимфатических узлов не выявлено. *Заключение.* ЭЦМ исследования СЛУ — информативный метод для обнаружения СЛУ у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, сторожевые лимфатические узлы, цитологическое исследование

For citation: Barsukov VYu, Zhandarova LF, Kapralov SV, Konopatskova OM, Kalmykova OA, Volodina NG, Mescheryakova LA, Orlova Yul, Tomashevskaya LS. Using express cytological method for diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2024; 20 (3): 269–272. (In Russ.) EDN: UWIFSA. <https://doi.org/10.15275/ssmj2003269>.

Abstract. Objective: to assess the informativity of the use of the rapid cytological method in the study of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Material and methods.* The study involved 46 patients from 30 to 85 years old with verified breast cancer. On the eve of the operation, about 150–200 MBq of the ⁹⁹mTc-Nanotope radiopharmaceutical was peritumorally injected into the parenchyma of the affected mammary gland. After 1.5–2 hours, lymphoscintigraphy was performed, followed by SPECT/CT, in which sentinel lymph nodes are visualized. The next day after the administration of the radiopharmaceutical, during surgery, sentinel lymph nodes were found using a g-detector. Further,

the surgeon removed the node (or nodes) and sent them for express cytological examination. To check the informativity of this method, a comparison was made with the "gold standard" of morphological diagnostics — with histological examination of postoperative material. **Results.** An express cytological study revealed the presence of metastases in the sentinel lymph nodes in 12 patients, which significantly influenced the further tactics. It was found that the cytological method of the study is not inferior to the histological one, the sensitivity and specificity of the method is 100%. When comparing the results of rapid cytological and planned histological studies, there were no discrepancies in diagnoses by the state of the lymph nodes. **Conclusion.** Rapid cytological examination of sentinel lymphatic nodes informative method for sentinel lymph node detection in breast cancer patients.

Keywords: breast cancer, sentinel lymph nodes, cytological examination

Введение. Рак молочной железы (РМЖ и МЖ соответственно) остается одной из самых распространенных во всем мире локализаций злокачественных новообразований. За последние годы диагностика и способы его лечения существенно изменились. Увеличилось также число больных, имеющих РМЖ на ранних стадиях. Так, если за период с 2012 по 2022 г. распространенность РМЖ в Российской Федерации возросла с 380,5 до 526,4 (на 100 тыс. населения), а индекс накопления составил 9,7–11,2, то процент выявления больных, имеющих I и II стадии заболевания, возрос с 64,5 до 73,7 соответственно [1].

Раннее выявление рака естественно влечет за собой выполнение органосохраняющих операций, поскольку радикальная лимфодиссекция может приводить к нежелательному послеоперационному последствию в виде лимфостаза. Актуальным сегодня остается поиск диагностических критериев метастатического поражения лимфатических узлов (ЛУ). Такие методы диагностики, как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная и магнитно-резонансная томография не могут дать четкого ответа о наличии или отсутствия метастазов в ЛУ. Достаточно значимым методом выявления метастазов в ЛУ является цитологический метод (ЦМ) исследования. Информативность тонкоигольной биопсии узлов аксиллярной области, проводимой под контролем УЗИ, колеблется от 72,6 до 100% [2–4]. По данным различных авторов [5, 6], информативность срочного исследования ЦМ ЛУ составляет 77,6–88,7%.

Предоперационная сцинтиграфия сторожевых ЛУ (СЛУ) — менее травматичный и достаточно информативный метод диагностики, позволяющая объективно и достаточно достоверно визуализировать ЛУ и подтвердить в них наличие метастазов [5, 6]. Частота обнаружения СЛУ достигает 85–91%. Данная методика позволяет выявлять скрытые регионарные метастазы, прогнозировать пути метастазирования первичного очага поражения, но самое главное — позволяет определить степень радикальности лимфодиссекции, а также уточнить стадию заболевания, что является одним из основных критериев прогноза и планирования дальнейшего лечения [4, 5, 7, 8].

Таким образом, при поиске путей оптимизации объема лимфодиссекции необходимо в короткое время исследовать удаленные ЛУ для решения вопроса о целесообразности расширения объема операции. В связи с этим уже на этапе первичной диагностики должны использоваться простые по исполнению, безопасные, малотравматичные, достоверные методы исследования. К ним в первую очередь относится ЦМ. Если стандартная методика изучения СЛУ визуализирует, то выполнение экспресс-цитологического метода (ЭЦМ) исследования удаленного ЛУ позволяет не только изучить его морфологический субстрат,

но и в короткое время ориентировать оперирующего хирурга по дальнейшей тактике ведения вмешательства.

Цель — оценить информативность применения ЭЦМ при исследовании СЛУ у больных РМЖ.

Материал и методы. Проведен анализ информативности ЭЦМ исследования СЛУ у 46 пациенток в возрасте от 30 до 85 лет с верифицированным РМЖ. Все пациентки находились на лечении в маммологическом отделении ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Саратов» с июля по октябрь 2023 г. Опухоль чаще локализовалась в верхненаружных квадрантах МЖ. У 16 (34,8%) больных стадия заболевания по международной классификации TNM (tumor, nodus и metastasis) стадий злокачественных новообразований соответствовала T1N0M0, у 30 (65,2%) — T2N0M0. Критерии включения: верифицированный диагноз РМЖ; размер опухоли не более 5 см (сT1-2); отсутствие как пальпируемых, так и по данным УЗИ аксиллярных ЛУ (сN0). Всем пациенткам проведено стандартное обследование, включающее маммографию в двух проекциях; УЗИ регионарных ЛУ, органов брюшной полости и малого таза; компьютерную томографию органов грудной полости; core-биопсию опухоли МЖ с иммуногистохимическим исследованием.

Этапы диагностики: накануне операции в паренхиму пораженной МЖ перитуморально вводили примерно 150–200 МБк радиофармпрепарата ^{99m}Tc-Нанотоп. Далее, через 1,5–2 ч, проводили лимфосцинтиграфию с последующим применением ОФЭКТ/КТ-исследования, при котором визуализируются СЛУ и проводится оценка их количества и анатомо-топографического расположения. Данные фиксировали в протоколе. На следующий день после введения радиофармпрепарата, во время операции, СЛУ находили при помощи g-детектора, подающего звуковой сигнал с одномоментным выводением цифрового значения величины импульса на экран, что позволяло точно определить и выделить эти СЛУ. Хирург производил удаление узла (или узлов) и направлял их на ЭЦМ исследования. В лаборатории, расположенной непосредственно в операционном блоке, выполняли разрез ЛУ в одной плоскости, делали соскобы с поверхности разреза. В случае присутствия на поверхности разреза включений, макроскопически напоминающих метастазы, соскоб брали целенаправленно из этих областей с последующей окраской Лейкодиф-200 и их исследованием ЭЦМ (10 мин).

Срочное исследование гистологическим методом (ГМ) не проводили.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica (v. 10). Цифровой материал в статье представлен в виде абсолютных и относительных (частота встречаемости) величин. Для обработки данных применен непараметрический критерий χ^2 Пирсона. Чувствительность и специфичность ЭЦМ рассчитывали по следующим формулам:

$$\text{ЭЦМ}_{\text{чувст.}} = \frac{\text{Число больных, выявленных ЭЦМ,} \times 100\%}{\text{Число больных, выявленных ГМ}};$$

$$\text{ЭЦМ}_{\text{спец.}} = \frac{\text{Число здоровых, выявленных ЭЦМ,} \times 100\%}{\text{Число здоровых, выявленных ГМ}}.$$

Результаты. Из всей группы наблюдений картирования СЛУ (46 женщин) у 9 (19,6%) пациенток выявлен 1 СЛУ, у 19 (41,3%) — 2 СЛУ, у 8 (17,4%) — 3 СЛУ, у 6 (13%) — 4 СЛУ и у 4 женщин (8,7%) — 5 СЛУ.

При ЭЦМ исследования СЛУ метастазы отсутствовали у 34 больных, что составило 73,9% (рис. 1). Это позволило выполнить органосохраняющие операции без проведения аксиллярной лимфодиссекции, тем самым снизить возможный риск развития

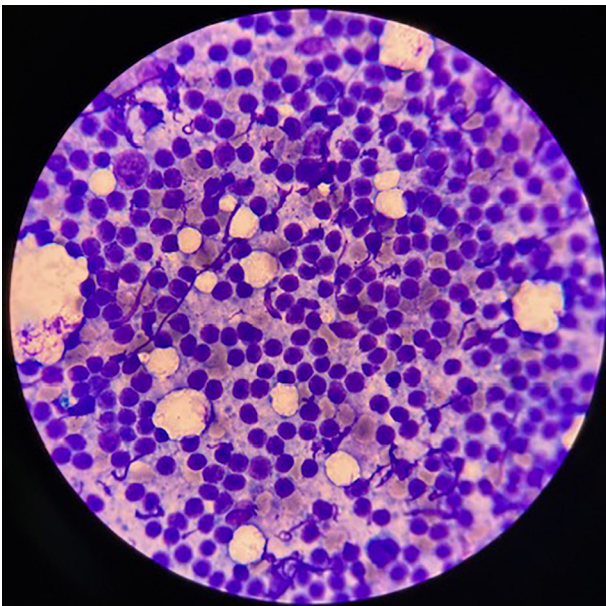


Рис. 1. Гиперплазия лимфоидной ткани лимфатического узла. Окраска Лейкодиф-200, $\times 1000$

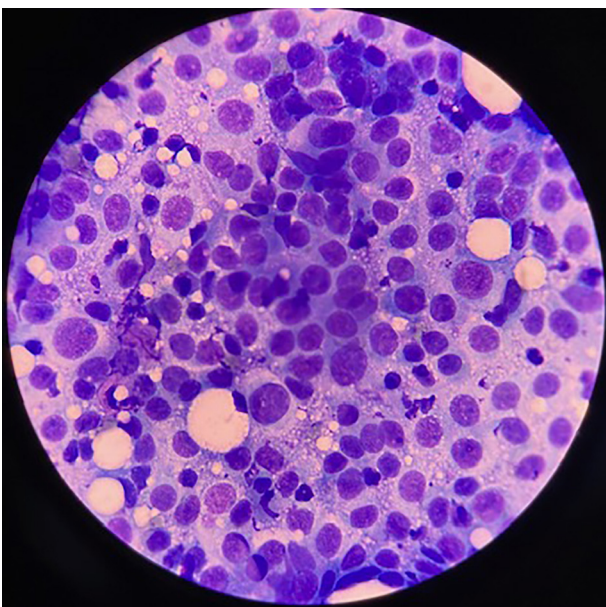


Рис. 2. Метастаз рака молочной железы в лимфатический узел в виде небольших скоплений. Окраска Лейкодиф-200, $\times 1000$

постмастэктомического синдрома, который приводит к значительному ухудшению качества жизни.

Метастазы в СЛУ обнаружены у 12 (26,1%) пациенток (рис. 2). Всем этим больным проведена расширенная лимфодиссекция, при которой у 3 человек дополнительно верифицированы метастазы рака в ЛУ III порядка.

Весь удаленный материал отправляли на плановое исследование ГМ для исключения микрометастазов. При сопоставлении результатов ЭЦМ и планового исследования ГМ расхождений диагнозов по состоянию ЛУ не выявлено.

Для проверки информативности указанного метода было проведено сравнение с «золотым стандартом» морфологической диагностики — исследованием ГМ послеоперационного материала. Учитывая небольшую выборку пациентов, особенности критериев включения пациентов в исследование и тот факт, что при оценке использовали бинарные категориальные данные (наличие или отсутствие метастазов в ЛУ) установлено, что данный ЦМ исследования не уступает ГМ ($\chi^2=0$; $p=1$), а чувствительность и специфичность метода составляет 100%.

Обсуждение. Ранняя диагностика и эффективное лечение всех типов рака имеют решающее значение для положительного прогноза. Пациенты с небольшими размерами опухоли на момент постановки диагноза имеют значительно более высокую выживаемость и значительно меньшую вероятность летального исхода рака. Именно поэтому сейчас разрабатывается множество новых технологий для раннего выявления первичных опухолей, а также отдаленных метастазов и рецидивов заболевания для эффективного лечения РМЖ [9]. Раннее выявление метастазов в ЛУ, дренирующих опухоль, то есть в СЛУ, при лечении РМЖ должно улучшить оценку стадии заболевания и облегчить выбор наиболее подходящего лечения [10].

Поскольку в настоящее время одним из ведущих направлений в хирургии РМЖ является курс на сохранение регионарных ЛУ, то ценность биопсии СЛУ не подвергается сомнению. Срочное исследование ГМ — классика морфологической верификации, однако проведение этого метода занимает достаточно много времени, особенно существенно это учитывать в процессе операции [8]. Наш опыт применения ЭЦМ исследования в процессе операции при маркировке СЛУ показал его высокую информативность (отсутствие как ложноположительных, так и ложноотрицательных заключений), что подтверждается данными других авторов, например М.В. Старковой и соавт., которые, исследовав 101 пациентку с инвазивным (T1-T2) РМЖ, установили, что ЭЦМ исследования с точностью до 94% позволяет оценить статус СЛУ [11]. При исследовании ЭЦМ за небольшой временной промежуток (всего 10 мин) имеется возможность получить данные о характере изменений СЛУ без разрушения материала для планового исследования ГМ, поскольку с поверхности среза берется соскоб. Значим и тот факт, что при этом способе верификации нет потери ткани ЛУ, что влияет на дальнейшее приготовление препаратов для исследования ГМ. В данной ситуации еще и экономится время, что немаловажно для пациентов.

Заключение. ЭЦМ исследования удаленных СЛУ у больных РМЖ является простым и быстро выполняемым методом, который не уступает ГМ. Его чувствительность и специфичность по результатам данного исследования составляют 100%.

Авторский вклад: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия.

Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

References (Список источников)

1. Obeagu EI, Getrude UO. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103 (3): e36905. DOI: 10.1097/MD.00000000000036905
2. Wang J, Wu SG. Breast cancer: An overview of current therapeutic strategies, challenge, and perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2023; (15): 721–30. DOI: 10.2147/BCTT.S432526
3. Zhu S, Wu Y, Song B, et al. Recent advances in targeted strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol*. 2023; 16 (1): 100. DOI: 10.1186/s13045-023-01497-3
4. Velsher LZ, Reshetov DN, Gabunia ZR, et al. Sentinel lymph nodes in breast cancer. *Mammalogy*. 2007; (1): 23–5. (In Russ.) Вельшер Л.З., Решетов Д.Н., Габуния З.Р. и др. Сторожевые лимфатические узлы при раке молочной железы. *Маммология*. 2007; (1): 23–5.
5. Kaprin AD, Zakiryakhodzhayev AD. *Oncoplastic breast surgery*. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 312 p. (In Russ.) Каприн А.Д., Закиряходжаев А.Д. *Онкопластическая хирургия молочной железы*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 312 с.
6. Kanaev SV, Novikov SN, Krzhivitsky PI, et al. SPECT-CT visualization of sentinel lymph nodes and lymph flow from tongue cancer. *Oncology Issues*. 2019; 65 (2): 250–5. (In Russ.)

Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И. и др. Использование ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2019; 65 (2): 250–5.

7. Krivorotko PV, Dashyan GA, Paltuev RM, et al. Biopsy of signal lymph nodes in breast cancer. *Malignant Tumors*. 2016; 4 (1 Special. Release): 4–8. (In Russ.) Криворотко П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2016; 4 (1 спецвып.): 4–8. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-4-8

8. Nikolaeva EA, Krylov AS, Ryzhkov AD, et al. Diagnostic value of nuclear medicine modalities for the detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21 (2): 12–23. (In Russ.) Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д. и др. Диагностическая ценность методов радионуклидной визуализации сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21 (2): 12–23. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-12-23

9. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, et al. Sentinel lymph node methods in breast cancer. *Semin Nucl Med*. 2022; 52 (5): 551–60. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2022.01.006

10. Storme GA. Breast cancer: Impact of new treatments? *Cancers*. 2023; 15 (18): 2205. DOI: 10.3390/cancers15082205

11. Starkova MV, Zikiryakhodzhayev AD, Grushina TI, et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2019; 8 (6): 422–7. (In Russ.) Старкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И. и др. Диагностическая значимость биопсии сторожевого лимфатического узла у больных ранним раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019; 8 (6): 422–7. DOI: 10.17116/onkolog201908061422

Статья поступила в редакцию 06.05.2024; одобрена после рецензирования 22.06.2024; принята к публикации 09.07.2024. The article was submitted 06.05.2024; approved after reviewing 22.06.2024; accepted for publication 09.07.2024.

Информация об авторах:

Владислав Юрьевич Барсуков — профессор кафедры хирургии и онкологии, профессор, доктор медицинских наук, 522942@mail.ru, ORCID 0000-0002-6135-9223; **Людмила Федоровна Жандарова** — доцент кафедры хирургии и онкологии, доцент, кандидат медицинских наук, zhandarova-sar@yandex.ru, 0000-0002-6286-4504; **Сергей Владимирович Капралов** — заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии, доцент, доктор медицинских наук, sergejkapralov@yandex.ru, ORCID 0000-0001-5859-7928; **Ольга Михайловна Конопацкова** — профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии, профессор, доктор медицинских наук, o.konopatskova@mail.ru, ORCID 0000-0003-2123-4730; **Ольга Алексеевна Калмыкова** — заведующая цитологической лабораторией, kalmukova-57@bk.ru, ORCID 0009-0009-3329-0351; **Наталья Геннадиевна Володина** — врач цитологической лаборатории, volodina.natalia05@gmail.com, ORCID 0009-0004-0229-5428; **Лилия Александровна Мещерякова** — врач цитологической лаборатории, LYLYA_1975@mail.ru, ORCID 0009-0008-9513-5288; **Юлия Ивановна Орлова** — главный врач, кандидат медицинских наук, Oui1970@mail.ru, ORCID 0009-0007-8210-5779; **Лилия Сергеевна Томашевская** — врач-радиолог отделения радиотерапии, ассистент кафедры онкологии и урологии, Kulyamina96@mail.ru, ORCID 0000-0002-4814-7269.

Information about the authors:

Vladislav Yu. Barsukov — Professor of Department of Surgery and Oncology, Professor, DSc, 522942@mail.ru, ORCID 0000-0002-6135-9223; **Lyudmila F. Zhandarova** — Assistant Professor of Department of Surgery and Oncology, Associate Professor, PhD, zhandarova-sar@yandex.ru, 0000-0002-6286-4504; **Sergey V. Kapralov** — Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology, Associate Professor, DSc, sergejkapralov@yandex.ru, ORCID 0000-0001-5859-7928; **Olga M. Konopatskova** — Professor of Department of Faculty Surgery and Oncology, Professor, DSc, o.konopatskova@mail.ru, ORCID 0000-0003-2123-4730; **Olga A. Kalmykova** — Head of the Cytological Laboratory, kalmukova-57@bk.ru, ORCID 0009-0009-3329-0351; **Natalia G. Volodina** — Doctor of the Cytological Laboratory, volodina.natalia05@gmail.com, ORCID 0009-0004-0229-5428; **Liliya A. Mescheryakova** — Doctor of the Cytological Laboratory, LYLYA_1975@mail.ru, ORCID 0009-0008-9513-5288; **Yulia I. Orlova** — Chief Physician, PhD, Oui1970@mail.ru, ORCID 0009-0007-8210-5779; **Liliya S. Tomashevskaya** — Radiologist of the Radiotherapy Department; Instructor of the Department of Oncology and Urology, Kulyamina96@mail.ru, ORCID 0000-0002-4814-7269.