

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Бикеев Юрий Васильевич

**ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ СТРАТЕГИИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ЛУЧЕВЫХ И МАЛОИНВАЗИВНЫХ
МЕТОДИК У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.25 – Лучевая диагностика

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Научные консультанты:

**доктор медицинских наук, доцент
Сенча Александр Николаевич**

**доктор медицинских наук, профессор
Колядина Ирина Владимировна**

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА МУЛЬТИ-ПАРАМЕТРИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И АКСИЛЛЯРНОМ СТАДИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	17
1.1 Диагностические возможности мультипараметрического УЗИ для аксиллярного стадирования больных РМЖ.....	17
1.2 Роль КУЗИ в диагностике биологических подтипов РМЖ, прогнозировании статуса аксиллярных ЛУ и контроле достоверности иммуногистохимического исследования.....	26
1.3 Эволюция подходов аксиллярной хирургии при раке молочной железы: предпосылки и обоснование деэскалации аксиллярной хирургии.....	35
1.4 Методики детекции сигнального лимфатического узла при раке молочной железы: факторы снижения диагностических показателей и роль контраст-усиленного ультразвукового исследования.....	39
1.5 Детекция сигнального лимфатического узла у пациентов после неoadьювантной химиотерапии: особенности и возможности трассеров	47
1.6 Современные тенденции, диагностические возможности и ограничения методики КУЗИ при аксиллярном стадировании	49
1.7 Предоперационная верификация подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы (предоперационное аксиллярное стадирование).....	56
1.8 Селективная БСЛУ под ультразвуковой навигацией как основа деэскалации аксиллярной хирургии (предпосылки и современные подходы, включая МИ-БСЛУ).....	58
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
2.1 Характеристика клинического материала.....	66
2.2 Методы обследования и протоколы исследования.....	70
2.2.1 Протокол мультипараметрического ультразвукового исследования молочной железы и регионарных лимфатических узлов	70
2.2.2 Протокол детекции СЛУ с применением радиофармпрепарата.....	74
2.2.3 Протокол детекции СЛУ с применением УЗКП.....	76
2.2.4 Методологические аспекты проведения МИ-БСЛУ и маркировки СЛУ.....	79
2.2.5 Протокол ультразвукового контрастирования с внутривенным введением УЗКП.....	83
2.2.6 Протоколы предоперационной верификации СЛУ, выявленного методикой КУЗИ	88
2.3 Статистическая обработка результатов.....	90

ГЛАВА 3. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА АКСИЛЛЯРНОГО РЕСТАДИРОВАНИЯ (сN0→p/ypN+) У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	92
3.1 Анализ когорты 1 (с операцией up front)	93
3.1.1 Характеристика пациентов и опухолей, включенных в исследование	93
3.1.2 Характеристика выполненного радикального хирургического лечения	95
3.1.3 Результаты исследования. Анализ частоты и характера поражения аксиллярных лимфатических узлов после выполнения БСЛУ (± АЛД) в когорте 1 (хирургическое лечение up-front)	98
3.1.4 Сравнение частоты конверсии статуса сN0→pN1-3 при различных биологических подтипах РМЖ в когорте 1 (с операцией up-front)...	99
3.2 Анализ когорты 2 (операция после НАХТ)	101
3.2.1 Характеристика пациентов и опухолей, включенных в исследование	101
3.2.2 Характеристика выполненного радикального хирургического лечения ...	103
3.2.3. Результаты исследования (анализ частоты и характера поражения аксиллярных ЛУ после выполнения БСЛУ± АЛД в когорте 2)	104
3.2.4 Сравнение частоты конверсии статуса сN0→ycN0→ypN1-3 при различных биологических подтипах РМЖ в когорте 2 (хирургический этап после НАХТ)	106
3.3 Заключение по главе.....	107
3.4 Обсуждение полученных результатов и практические рекомендации	110
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ С ИНТРАДЕРМАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО КОНТРАСТНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ДЕТЕКЦИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ СТАТУСА СЛУ.....	123
4.1 Эффективность КУЗИ при проведении детекции СЛУ у больных РМЖ ...	123
4.2 Оценка особенностей лимфатической перфузии в сигнальном лимфатическом узле с использованием УЗКП	136
4.2.1 Диагностические и прогностические возможности КУЗИ с использованием качественных характеристик	137
4.2.1.1 Особенности контрастирования и прогнозирования метастатического поражения СЛУ в 1 группе пациентов (up-front)	142
4.2.1.2 Особенности контрастирования и прогнозирования метастатического поражения СЛУ в группе пациентов после НАХТ (2 группа)	151
4.2.1.3 Особенности контрастирования и прогнозирования метастатического поражения СЛУ в общей когорте	159
4.3 Прогнозирование статуса СЛУ с применением данных УЗИ в серошкальном и ЦДК режимах	167
4.4 Возможности использования мультипараметрической модели (комбинация КУЗИ и характеристик В/ЦДК-режимов) для прогнозирования метастатического поражения СЛУ	173

4.5 Клинический мультипараметрический калькулятор прогнозирования метастаза в СЛУ	175
4.6 Обсуждение полученных результатов	182
ГЛАВА 5. ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ АКСИЛЛЯРНОГО СТАДИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ МИНИ-ИНВАЗИВНОЙ БИОПСИИ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА, ВЫЯВЛЕННОГО МЕТОДИКОЙ КОНТРАСТНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	196
5.1 Диагностическая эффективность гистологической верификации СЛУ, идентифицированного с применением УЗКП	197
5.2 Диагностическая точность традиционной цитологической верификации...	201
5.3 Жидкостная цитологическая технология: диагностическая эффективность и ограничения	203
5.4 Сравнительный анализ эффективности комплексного цитологического исследования с применением традиционной и жидкостной методик	205
5.5 Комбинированная верификация как оптимальная стратегия верификации при МИ-БСЛУ	206
5.6 Обоснование стратификации когорты и диагностическая эффективность МИ-БСЛУ у пациентов с высоким и низким риском выявления метастазов	208
5.7 Заключение по главе	217
5.8 Обсуждение полученных результатов	219
Глава 6. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРАСТ-УСИЛЕННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СТАТУСА СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА	235
6.1 Характеристика клинического материала	235
6.2 Ультразвуковое контрастирование при дифференциальной диагностике опухолей с различным гормональным рецепторным статусом (люминальные и нелюминальных подтипы РМЖ)	241
6.3 Возможности КУЗИ при прогнозировании HER2-статуса первичной опухоли	246
6.4 Возможности КУЗИ при определении степени злокачественности	251
6.5 Контраст-усиленное ультразвуковое исследование первичной опухоли как инструмент прогнозирования статуса аксиллярных лимфатических узлов	255
6.6 Заключение по главе	260
6.7 Обсуждение полученных результатов	261
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	277
ВЫВОДЫ	292
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	296
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	299
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	302
ПРИЛОЖЕНИЕ	350

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во всем мире отмечается устойчивое увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин [24,27]. Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции как наиболее распространенная форма злокачественных опухолей и одна из основных причин онкологической смертности женского населения. По данным анализа, охватившего 185 стран, в 2022 г. зарегистрировано около 2,3 млн. новых случаев РМЖ и 670 тыс. летальных исходов; прогнозируемое ежегодное количество новых случаев к 2050 г. увеличится до 3,2 млн., смертей – до 1,1 млн. С учетом эпидемиологических тенденций риск развития РМЖ в течение жизни оценивается приблизительно как у одной женщины из двадцати [13,124,132,164,285].

По данным международных и отечественных канцер-регистров, Российская Федерация относится к группе стран с промежуточным уровнем риска по РМЖ: в последние годы ежегодно регистрируется 78–79 тыс. новых случаев заболевания, с неуклонным ростом стандартизованного показателя заболеваемости и увеличением доли ранних стадий (65–70% случаев приходится на I–II стадии с показателями пятилетней выживаемости свыше 80% и 90% соответственно), что делает особенно актуальными вопросы сохранения качества жизни пациенток за счет индивидуализации лечебно-диагностической тактики и снижения хирургической агрессивности [2,26].

Статус регионарных (аксиллярных) лимфатических узлов (ЛУ) по-прежнему является ключевым прогностическим фактором и детерминантой лечебной тактики при РМЖ. Согласно международным рекомендациям (NCCN, ESMO, St. Gallen), биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) признана стандартом хирургического стадирования у пациентов с клинически негативными аксиллярными ЛУ (cN0), что позволяет значительно снизить

количество осложнений у подавляющего большинства больных: лимфатического отека (лимфедемы), нейропатии, ограничения функции верхней конечности. Точная дооперационная идентификация сигнального лимфатического узла (СЛУ) и объективная оценка его статуса с проведением верификации остаются нерешенными клинически значимыми задачами [21,31].

Традиционным ведущим методом детекции СЛУ является радионуклидная лимфосцинтиграфия (в сочетании с другими трассерами: красители, индоцианин зеленый), обладающая высокой, но не абсолютной детекционной способностью (88–97%) [330]. Этот способ требует специализированного оборудования, лицензируемых специалистов и радиофармпрепаратов; сопряжен с лучевой нагрузкой на медицинский персонал и пациентку. Альтернативные подходы к идентификации СЛУ, в первую очередь методика с применением ультразвуковых контрастных препаратов (УЗКП), в последние годы привлекают все большее внимание специалистов как потенциально более доступные, воспроизводимые и высокоэффективные неинвазивные технологии [20,48,94,194].

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУЗИ) с интрадермальным введением УЗКП предоставляет новые перспективы визуализации лимфатических путей и идентификации СЛУ в режиме реального времени на диагностическом или предоперационном этапах. Предварительные данные ряда зарубежных исследований демонстрируют сопоставимую с радиоизотопным методом детекционную способность КУЗИ, однако доказательная база остается крайне ограниченной: большинство исследований представлены небольшими однородными когортами, без систематизации паттернов контрастирования ЛУ и без комплексного сравнения с традиционными методами детекции и регионарного стадирования [194].

Одним из ключевых вопросов современной онкомамологии является обоснование и возможность деэскалации аксиллярной хирургии у больных с клинически негативным статусом ЛУ (как у пациентов с первичным

хирургическим этапом, так и после проведения неоадьювантной химиотерапии). Данная стратегия опирается на предположение о низкой вероятности скрытого (окультного) метастатического поражения аксиллярных ЛУ, однако реальная частота такого поражения в когортах больных с первичным хирургическим лечением (up-front) и после неоадьювантной химиотерапии при различных биологических подтипах РМЖ в отечественной литературе остается недостаточно изученной, а статистика – противоречивой [163].

В связи с развивающимися программами скрининга РМЖ существенная часть пациенток на момент обращения имеет ранние стадии заболевания с клинически отрицательным статусом регионарных ЛУ. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что у части больных с клинически отрицательным статусом регионарных лимфатических узлов (cN0/ycN0) при морфологическом исследовании сигнальных и дополнительно удаленных аксиллярных ЛУ после хирургического стадирования (БСЛУ/АЛД) нередко выявляется метастатическое поражение, что приводит к рестадированию заболевания (c/ycN0→p/upN+) и изменению тактики лечения. Особенно актуальна эта проблема у пациенток с первично-операбельным РМЖ стадий cT1–3N0, для которых решение о необходимости и объеме аксиллярной хирургии принимается на основании комбинации клинических, лучевых и морфологических данных. Применение БСЛУ у больных с клинически отрицательным статусом ЛУ (cN0/ycN0) с последующей аксиллярной лимфодиссекцией (АЛД) по показаниям создает основу для объективной оценки частоты и структуры аксиллярного рестадирования и анализа влияния клинико-патологических и молекулярно-биологических факторов на риск метастатического поражения ЛУ, что определило мультинаправленность настоящего исследования [152,211,224].

Параллельно увеличиваются научный интерес и практическая значимость КУЗИ с внутривенным введением УЗКП в оценке перфузии первичной опухоли

у больных РМЖ. Количественные и качественные параметры перфузии рассматриваются как потенциальные неинвазивные маркеры биологического подтипа опухоли, степени ее злокачественности и при прогнозировании статуса аксиллярных ЛУ. Систематизация этих параметров с разработкой мультипараметрических предиктивных моделей представляет собой актуальное перспективное направление персонализированного подхода в онкомамологии. Настоящее исследование направлено на восполнение этих нерешенных вопросов посредством комплексного проспективно-ретроспективного анализа.

Цель исследования

Совершенствование и персонализация стратегии диагностики, стадирования и маршрутизации больных первично-операбельным раком молочной железы с применением современных ультразвуковых методик, прогностических моделей и малоинвазивных технологий.

Задачи исследования

1. Оценить частоту аксиллярного рестадирования ($cN0 \rightarrow pN+$) у больных первично-операбельным раком молочной железы стадий $cT1-3N0M0$ в группе пациентов с первичным хирургическим лечением *up-front*.
2. Проанализировать частоту выявления резидуального опухолевого поражения аксиллярных лимфатических узлов у больных после проведения неоадьювантной химиотерапии с клинической стадией $cT1-3N0 \rightarrow ycT1-3N0$.
3. Сравнить частоту клинически значимой конверсии статуса аксиллярных лимфатических узлов ($cN0 \rightarrow p/upN+$) в зависимости от биологического подтипа рака молочной железы у пациенток с первичным хирургическим лечением (*up-front*) и после неоадьювантной химиотерапии.

4. Стандартизировать методологию проведения и оценить диагностические возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования с интрадермальным применением ультразвукового контрастного препарата на основе гексафторида серы для детекции, предоперационной маркировки сигнальных лимфатических узлов и регионарного стадирования у больных первично-операбельным раком молочной железы.
5. Систематизировать паттерны контрастирования и ультразвуковые параметры сигнального лимфатического узла, а также определить их диагностически значимые, в том числе патогномоничные признаки, для прогнозирования метастатического поражения, с последующей интеграцией полученных данных в мультипараметрическую модель в различных когортах больных раком молочной железы.
6. Унифицировать методику мини-инвазивной биопсии сигнального лимфатического узла с применением ультразвукового контрастного препарата на основе гексафторида серы и определить ее диагностические возможности по данным цитологической и гистологической верификации.
7. Сравнить частоту и тип выявляемых метастазов по данным малоинвазивной биопсии сигнального лимфатического узла и окончательного патоморфологического исследования операционного материала, оценить взаимосвязь выявленных метастазов с ключевыми клинико-морфологическими и биологическими характеристиками пациенток и опухолей.
8. Определить диагностическую информативность качественных, количественных и комбинированных параметров перфузии первичной опухоли при различных биологических подтипах и степени злокачественности рака молочной железы.
9. Выявить достоверные дифференциально-диагностические признаки и особенности перфузии первичной опухоли как предиктора

метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов при раке молочной железы.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведено проспективно-ретроспективное исследование, объединяющее оценку частоты и предикторов аксиллярного рестадирования при различных стратегиях лечения РМЖ с разработкой и клинической валидацией новой диагностической методики КУЗИ для детекции СЛУ и регионарного стадирования.
2. Впервые на репрезентативной отечественной когорте (n=608) больных РМЖ стадий cT1–3N0M0 проведен сравнительный анализ частоты аксиллярного рестадирования (cN0→pN+) в зависимости от стратегии лечения и проведен дифференцированный анализ частоты аксиллярного рестадирования в зависимости от биологического подтипа РМЖ с разграничением двух лечебных стратегий, что имеет непосредственное значение для стратификации пациентов при планировании объема хирургического вмешательства.
3. Предложена и клинически валидирована стандартизированная методология КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП для детекции и предоперационной маркировки СЛУ у больных РМЖ.
4. Разработана оригинальная классификация паттернов контрастирования СЛУ (паттерны I–VI), основанная на характеристиках распределения УЗКП; на ее основе создана мультипараметрическая модель и реализован калькулятор прогнозирования метастатического поражения СЛУ у больных РМЖ.

5. Впервые комплексно исследованы диагностические возможности МИ-БСЛУ под ультразвуковым контролем с применением УЗКП и различными методами верификации.
6. Системно детализированы перфузионные паттерны первичной опухоли в сопоставлении с биологическим подтипом РМЖ и степенью злокачественности, а также показана их роль в качестве предикторов статуса аксиллярных ЛУ, что ранее не отражалось так объемно в клинических исследованиях.

Практическая значимость работы

1. Разработанные и внедренные способы детекции СЛУ при РМЖ (патент №2813026 «Способ проведения поиска сигнальных лимфоузлов при раке молочной железы с применением ультразвуковой визуализации и внутрикожного параареолярного введения эхоконтрастного препарата «Соновью») и предоперационной маркировки выявленного СЛУ (патент №2853745 «Способ предоперационной маркировки сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы с использованием препарата Индигокармин») имеют высокую практическую значимость, позволяют с высокой точностью проводить идентификацию и маркировку СЛУ, что способствует оптимизации лечебно-диагностической тактики у пациенток с первично-операбельным РМЖ.
2. Мультипараметрическая модель с применением данных ультразвукового контрастирования, методик серошкального и ЦДК режимов демонстрирует высокие диагностические возможности при прогнозировании статуса СЛУ; созданный калькулятор с высокими показателями точности позволяет прогнозировать риск выявления метастатического СЛУ и эффективно проводить маршрутизацию пациентки.

3. Внедрение КУЗИ с применением УЗКП для детекции СЛУ в клиническую практику позволяет существенно расширить доступность БСЛУ в учреждениях, не располагающих радиоизотопными технологиями.
4. Разработанная классификация паттернов контрастирования СЛУ и комбинированная модель могут использоваться как диагностический инструмент дооперационного прогнозирования статуса СЛУ; проведение селективной (таргетной) мини-инвазивной биопсии СЛУ (патент №2860638 «Способ проведения предоперационной биопсии сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы») позволяет с высокой точностью верифицировать выявленный СЛУ, что позволяет оптимизировать лечебно-диагностическую тактику, маршрутизацию и планировать объем аксиллярной хирургии.
5. Параметры перфузии КУЗИ первичной опухоли могут служить дополнительными неинвазивными биомаркерами биологического подтипа РМЖ, что актуально при неинформативных и сомнительных результатах иммуногистохимического исследования, выявленные качественно-количественные параметры перфузии первичной опухоли дополнительно предоставляют данные для прогнозирования статуса аксиллярных ЛУ, что позволяет на практике формировать группы пациентов с высоким риском регионарного метастазирования.
6. Результаты исследования могут быть использованы для индивидуализации выбора объема аксиллярной хирургии у больных первично-операбельным РМЖ cT1–3N0 с клинически отрицательным статусом регионарных ЛУ (cN0/ycN0) на основании стратификации риска аксиллярного рестадирования (cN0→p/ypN+).
7. Выделенные группы низкого и высокого риска скрытого метастатического поражения аксиллярных ЛУ позволяют обоснованно принимать решения о деэскалации объема вмешательства (ограничение АЛД, расширение показаний к БСЛУ и ее возможному сохранению как единственного метода хирургического

стадирования) в соответствии с современными тенденциями регионарного лечения первично-операбельного РМЖ. Полученные данные служат основой для разработки и актуализации протоколов, алгоритмов и клинических рекомендаций, регламентирующих показания и объем аксиллярной хирургии у пациенток с клинически отрицательным аксиллярным статусом при первично-операбельном РМЖ.

Положения, выносимые на защиту

1. Больные с люминальным В HER2-негативным подтипом первично-операбельного рака молочной железы и клинически отрицательным аксиллярным статусом (cN0/ycN0) относятся к группе максимального риска скрытого (в том числе клинически значимого) метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов, что увеличивает вероятность аксиллярного рестадирования в когортах с первичным хирургическим лечением (up-front) и после неoadъювантной химиотерапии; данные особенности необходимо учитывать при планировании обследования и выборе объема аксиллярной хирургии.
2. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование с интрадермальным введением ультразвукового контрастного препарата позволяет с высокой эффективностью и точностью проводить детекцию и маркировку сигнального лимфатического узла, осуществлять стратификацию лимфатических узлов по выделенным паттернам контрастирования и с высокой вероятностью прогнозировать не только наличие метастатического поражения, но и количество пораженных аксиллярных лимфатических узлов.
3. Методика мини-инвазивной биопсии сигнального лимфатического узла с комбинированным использованием цитологического и гистологического

методов верификации характеризуется высокими диагностическими показателями, что позволяет рассматривать ее как эффективный способ предоперационного аксиллярного стадирования и альтернативу хирургическому способу биопсии сигнального лимфатического узла у определенных групп больных раком молочной железы.

4. Методика контраст-усиленного ультразвукового исследования первичной опухоли с использованием качественных и количественных параметров позволяет прогнозировать ее молекулярный подтип и служить предиктором метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов у больных раком молочной железы.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в лечебно-диагностическом процессе в подразделениях отдела визуальной диагностики, отделения патологии молочной железы Института онкогинекологии и маммологии, отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения и результаты проведенного исследования представлены в виде научных докладов на конгрессах Российского общества рентгенологов и радиологов 8 ноября 2021 г., 5 ноября 2025 г.; VII, VIII, IX, X Национальных научно-образовательных конгрессах с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» 16 февраля 2023 г., 9 февраля 2024 г., 13 февраля 2025 г., 19 февраля 2026 г.; XXIX, XXX, XXXI Всероссийских конгрессах с международным участием

«Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» 30 марта 2023 г., 28 марта 2024 г., 4 марта 2025 г.; VI, VII Международных форумах онкологии и радиотерапии «Ради Жизни – For Life» 12 сентября 2023 г., 20 сентября 2024 г.; XIV Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 26 апреля 2024 г.; XII Всероссийском мультидисциплинарном форуме РООМ 4 апреля 2025 г.; XLI Всероссийской школе по клинической маммологии 22 апреля 2025 г.; XIX, XX Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2025/2026» 28 мая 2025 г., 28 мая 2026 г.; XII Всероссийском конгрессе Российского общества онкомаммологов 4 сентября 2025 г.; школе «Гинекологическая эндокринология и менопауза: алгоритмы принятия решений» 10 октября 2025 г.

Апробация диссертационного исследования была проведена на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 7 от 15.06.2026 г.).

Личный вклад автора

Разработка концепции и дизайна исследования, формулирование цели и задач, определение дизайна проспективно-ретроспективного исследования разработаны автором. Автором выполнены сбор и систематизация данных 608 пациенток, включенных в ретроспективную часть настоящего исследования. Автор принимал непосредственное участие в разработке и стандартизации протокола КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП и классификации паттернов контрастирования, проведении детекции и предоперационной маркировки СЛУ. Автор лично участвовал в выполнении МИ-БСЛУ под контролем КУЗИ, организации процесса верификации, подготовки и протоколирования материала. Статистическая обработка материала, включающая расчет основных диагностических показателей, построение

ROC-кривых с оценкой площади под кривой, интерпретация результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором самостоятельно.

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 23 печатные работы: из них 12 статей в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертации и Единый государственный перечень научных изданий (ЕГПНИ). По результатам диссертационного исследования получено 3 патента на изобретение (№ 2813026 от 06.02.2024, №2853745 от 26.12.2025, №2860638 от 21.04.2026). Материалы проведенного исследования были интегрированы в содержание отдельных глав двух специализированных атласов, а также легли в основу разработки учебного пособия.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 352 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 42 отечественных и 300 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 50 рисунками и 52 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И АКСИЛЛЯРНОМ СТАДИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Рак молочной железы остается ведущей онкологической проблемой общественного здравоохранения в России и большинстве стран мира. Статус аксиллярных ЛУ при первично-операбельном РМЖ является ключевым прогностическим фактором, определяющим маршрутизацию пациентки и формирование персонализированной лечебной тактики. На фоне доказательной базы, полученной в крупных рандомизированных исследованиях, сформировался подход деэскалации аксиллярной хирургии, ориентированный на минимизацию объема вмешательства без ухудшения онкологических результатов, что повышает требования к точности аксиллярного стадирования [4,333].

Стандартные радионуклидные и современные методики поиска СЛУ с использованием различных трассеров, демонстрирующие высокую диагностическую эффективность, имеют ряд существенных ограничений. В связи с этим особый интерес представляет методика с применением УЗКП, которая сочетает возможности лимфатического картирования и оценки перфузионных паттернов. Данный метод позволяет проводить таргетную (селективную) верификацию СЛУ и может быть рассмотрен как перспективный инструмент предоперационного аксиллярного стадирования и контроля достоверности иммуногистохимических результатов.

1.1 Диагностические возможности мультипараметрического УЗИ для аксиллярного стадирования больных РМЖ

Диагностические возможности современного мультипараметрического УЗИ обеспечивают высокую точность аксиллярного стадирования у пациенток с

РМЖ, что определяет его возрастающую роль в диагностических алгоритмах и предоперационном планировании лечения. По литературным данным подчеркивается низкая или умеренная диагностическая эффективность УЗИ аксиллярных ЛУ за счет ограниченной чувствительности при небольшом размере метастаза. В ретроспективном исследовании G. Cuamani-Mitznahuatla чувствительность УЗИ составила 32,8%, специфичность – 82,5%, NPV– 79,6% [93]. В исследовании F.Riedel и соавт. проведена оценка 622 случаев; чувствительность составила 53,3%, специфичность – 93,6%, точность – 79,7%, авторы пришли к выводу, что изолированное применение УЗИ не обеспечивает достаточной диагностической достоверности для исключения метастатического поражения регионарных ЛУ [252]. В исследовании D.Rukanskienė и соавт. были получены схожие результаты: специфичность, точность и отрицательная прогностическая ценность (NPV) ультразвукового исследования оказались высокими – 89,6%, 84,1% и 91,5% соответственно, одновременно с умеренными показателями чувствительности – 52,9%. Однако при вовлечении в метастатический процесс более трех ЛУ этот показатель возрастал до 72,7%, ложноотрицательные результаты отмечены в 8,5% случаев [254].

В исследовании, проведенном A. Rezvani и соавт., были получены показатели чувствительности ультразвукового исследования на уровне 63,3% и специфичности – 84,6%; авторами также отмечено снижение диагностической эффективности метода при выявлении микрометастазов [249]. В работе Y-N Zhang и соавт. (n=1049) чувствительность, специфичность, точность ультразвукового метода составили 69,4%, 81,8%, 77,0% соответственно, общая доля ложноотрицательных заключений достигала 30,6%, которая была выше при меньшем количестве пораженных ЛУ [335]. По данным исследования N.S.Tucker и соавт. при раннем РМЖ (сT1–T2N0) чувствительность УЗИ аксиллярных ЛУ составила 70% (NPV 84%), т.е. риск скрытого метастазирования при проведении

только серошкального УЗИ может сохраняться примерно у каждой третьей пациентки [292].

Мультипараметрическое УЗИ с комбинацией ультразвуковых модальностей, позволяет повышать диагностические возможности метода [18,111,117,178,196]. В работе W.L. Ng и соавт. проведена оценка включения эластографии сдвиговой волной в протокол аксиллярного УЗИ у 107 пациенток. Авторы сравнили качественную эластографию по цветовым паттернам, критерий В-режима (утолщение коркового слоя >3 мм) и количественные показатели эластометрии (SWE, порог $E_{\max}$ 15,2 кПа). Наилучшие результаты продемонстрировала качественная эластография (чувствительность – 96,0%, специфичность – 56,1%, AUC – 81,3%), методика была ориентирована на высокую выявляемость метастазов при умеренной специфичности. При сочетании В-режима (кортекс >3 мм) и качественной эластографии (паттерны 2–4) чувствительность достигала 71,6%, специфичность – 95%, общая точность – 80,4% [218]. Схожие результаты при аналогичном дизайне продемонстрированы в исследовании W. Chang и соавт.: для серошкального режима чувствительность составила 76,9%, специфичность – 87,1%, точность – 81,4%. Комбинация с эластографией увеличивала чувствительность до 84,6% при специфичности 83,8% и точности 84,3% [76]. В проспективном исследовании R.Togawa и соавт. в метастатических ЛУ отмечена более высокая скорость сдвиговой волны: $3,48 \pm 1,58$ м/с, для непораженных ЛУ – $2,33 \pm 0,62$ м/с ($p < 0,0001$). При оптимальном пороге (2,66 м/с) чувствительность и специфичность составили 69,8% и 87,5% соответственно [290]. Эти данные поддерживают рассмотрение эластографии сдвиговой волной как количественного параметра, который повышает информативность оценки подозрительных ЛУ на этапе неинвазивного аксиллярного стадирования, что способствует более обоснованному принятию решения по проведению верификации. В исследовании Y.Хи и соавт. показано,

что включение эластографии в алгоритм аксиллярного стадирования повышает показатели чувствительности, специфичности, точности при дифференцировке метастатических ЛУ до 92%, 73% и 83% соответственно. Данные систематических обзоров подтверждают клиническую диагностическую значимость как компрессионной эластографии, так и эластографии сдвиговой волной, однако межисследовательская вариабельность порогов и критериев интерпретации требует стандартизации и валидации [154,320].

Дополнительный потенциал повышения информативности мультипараметрического УЗИ связывают с технологиями визуализации микрососудистого русла и оценки медленного кровотока (картирование микрососудистого русла с высоким пространственно-временным разрешением (superb microvascular imaging –SMI). В исследовании S. A. Kurt и соавт. продемонстрировано преимущество SMI перед доплеровским картированием при дифференцировке метастатических ЛУ: диагностическая точность по сосудистым паттернам составила 82% для ЦДК и 92% для SMI, при пороговом значении индекса васкуляризации 9% чувствительность и специфичность достигали 69,7% и 63,2% соответственно [171,184].

В исследовании H.Uslu и соавт. на когорте из 53 пациенток показано, что одновременная структурная ультразвуковая оценка размера кортекса ЛУ, показателей жесткости (31,8 кПа) и количественных параметров кровотока по данным SMI (индекс васкуляризации – 8,55) повышает диагностическую эффективность при дифференциации метастатических и реактивных ЛУ [294].

В проспективном исследовании O.Tokur и соавт. показана высокая диагностическая точность SMI, особенно при совместной оценке с качественными характеристиками сосудистого рисунка (распределение, строение сосудистых структур) при анализе подозрительных аксиллярных ЛУ: точность достигла 92,76% (AUC – 0,85) [291].

Отдельное направление составляют алгоритмы машинного обучения, работающие на мультипараметрических наборах ультразвуковых признаков. В ретроспективном, многоцентровом исследовании H.Liu и соавт. для внешней валидации по ультразвуковым признакам (отношение продольного и поперечного размеров ЛУ, утолщение кортекса >3 мм, утрата жировых ворот) созданы «глубокие радиомические номограммы» (DLRN) для прогноза метастатического поражения ЛУ. Модель продемонстрировала устойчивую воспроизводимость диагностической эффективности при межцентральной валидации: тестирование на трех независимых внешних когортах из разных учреждений значения AUC оставались сопоставимо высокими (0,91–0,95), что указывает на сохранение дискриминационной способности при переносе на данные, полученные в разных клинических условиях, при различии в протоколах и оборудовании [191].

Основными патогномичными ультразвуковыми критериями метастатического поражения ЛУ являются изменения его формы, структуры и толщины коркового слоя (неравномерность и расширение более 3мм) и кровотока (смешанный или периферический – нехилусный), но отмечается ограничение чувствительности отдельных ультразвуковых признаков [106,254,257,297]. Небольшие по размеру метастазы могут не вызывать изменений формы ЛУ или отражаться на толщине кортекса, при сохранении общей ультразвуковой картины неизмененного ЛУ. Тем не менее, специфичность ультразвуковых критериев высока: при наличии перечисленных подозрительных изменений вероятность метастатического поражения существенно возрастает [46,49,111,339].

Особое внимание уделяется стандартизации протоколов ультразвукового описания изменений ЛУ. В этой связи наиболее часто обсуждаются два комплементарных подхода и системы, которые решают схожие задачи стандартизации, но отличаются уровнем интеграции при клинической

маршрутизации. Наиболее известной является классификация, ориентированная на признаки строения ЛУ, в которой N.Cho и соавт. предлагают стратификацию риска выявления метастатического поражения в зависимости от толщины кортикального слоя и визуализации жировых ворот. В рамках этой классификации выделяют пять категорий: от минимальной толщины коры (grade-1) до выраженного утолщения кортикального слоя с утратой визуализации ворот (grade-5) [83]. Принципиальная ценность подобных шкал подчеркивается переводом описания качественных характеристик кортекса и жировых ворот в количественные критерии, повышая сопоставимость результатов между исследователями, облегчая процесс стратификации ЛУ. Вторым подход при классификации представлен системой категоричности, предназначенной для унификации заключений и клинической маршрутизации пациенток. К ним относят шкалу RCR, в которой категория отражает интегральную степень вероятности выявления метастаза: от A1–A2 (норма и доброкачественные изменения) до A4–A5 (вероятность/высокая вероятность на наличие метастаза). Категория A3 трактуется как неопределенная (более вероятно, доброкачественная), требующая клинического контекста и дальнейшего дообследования [253]. В обзорах подчеркивается удобство данной стратификации для применения в клинической практике за счет стандартизации коммуникации между специалистами (радиолог, онколог-хирург, химиотерапевт) и сопоставления результатов визуализации с дальнейшей маршрутизацией пациентки. Таким образом, в публикациях все чаще подчеркивается рациональность сочетания классификаций: первая дает структурированное описание ультразвуковых признаков ЛУ на основе измеряемых параметров, вторая – унифицированную клиническую интерпретацию степени подозрительности и основу для определения алгоритма принятия решений и персонализированной маршрутизации.

Оптимальным представляется поиск подходов стратификации ЛУ, сопоставимых по своей концепции с системами типа RADS (Reporting and Data System), позволяющий стандартизировать систему описания и категоризации результатов лучевых методов исследования, в которых полученные результаты интегрируются в алгоритм клинического принятия решений (наблюдение, дообследование, биопсия и т.п.).

Система Node-RADS представляет собой предложенную в последние годы стандартизированную шкалу для оценки ЛУ по данным визуализации, ориентированную прежде всего на КТ и МРТ. В ее основе лежит интегральная оценка размерных, морфологических и контрастных характеристик ЛУ с проведением стратификации риска злокачественного поражения (по аналогии с BI-RADS, PI-RADS и др.). В текущем виде система не адаптирована для прямого применения в ультразвуковой практике, поскольку при разработке Node-RADS не учитывались специфика ультразвуковых признаков: не встроены такие ключевые ультразвуковые параметры, как характеристика кортекса, структура ворот, тип кровотока, данные эластографии и КУЗИ, которые существенно влияют на интерпретацию заключения. По этим причинам прямое перенесение пороговых значений и критериев Node-RADS на УЗИ неизбежно приводит к методологическим и диагностическим ошибкам. В итоге Node-RADS сегодня может рассматриваться лишь как концептуальная основа для разработки специализированных, адаптированных к УЗИ систем («US-Node-RADS»), но в своем исходном виде не является валидным инструментом стандартизации ультразвуковой оценки ЛУ [9,37,232].

Система LN-RADS (Lymph Node Reporting and Data System) – протокол структурированного заключения, предназначенный для стратификации риска злокачественного поражения ЛУ (в т.ч. метастатического) на основании совокупности визуализируемых признаков и, при необходимости, клинических

данных. Акцент сделан на мультипараметрической оценке ЛУ (структура, параметры кортикального слоя и ворот, эхоструктура, контуры, особенности васкуляризации и дополнительные признаки), что позволяет снизить зависимость интерпретации от одного параметра и повысить воспроизводимость заключений.

Валидация LN-RADS для ультразвуковой оценки поверхностных ЛУ представлена в ретроспективном исследовании С. Chudobiński и соавт., включившем оценку 719 ЛУ у 489 пациентов с сопоставлением категорий LN-RADS с данными гистологического исследования. Авторами предложено шесть категорий: LN-RADS-1 (нормальное строение), LN-RADS-2 (жировое перерождение), LN-RADS-3 (реактивные изменения), LN-RADS-4a (низкий риск выявления метастазов), LN-RADS-4b (высокий риск выявления метастазов) и LN-RADS-5 (признаки метастазирования). Переход от категорий 1–3 к 4a/4b–5 отражает возрастание интегральной вероятности выявления злокачественного процесса и клинической значимости выявленных изменений. Классификация выявила высокие диагностические возможности стратификации: чувствительность – 89%, специфичность – 85%, общая точность – 87%, риск злокачественности возрастал по мере повышения категории: LN-RADS-1 и 2 – 0%, для LN-RADS-3 – 2%, для LN-RADS-4a – 31%, для LN-RADS-4b–5 – 77% и 97% соответственно [85]. По данным работы Ю.П.Сыча и соавт. межэкспертная согласованность при использовании данной классификации оказалась умеренной, достигая существенного уровня при оценке злокачественных изменений в ЛУ [34].

Для обеспечения воспроизводимости протоколов описания и стандартизации клинико-диагностической маршрутизации пациентов эксперты Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) разработали консенсусную классификацию, известную как российская версия US NODE-RADS, которая позволяет стратифицировать ЛУ на

основе совокупности наиболее значимых ультразвуковых признаков, разделяя их на шесть категорий [38].

Параллельно в рамках всероссийского обсуждения и апробации представлен проект отечественной системы R.US Lymph Node-RADS (R-US-Lymph-RADS), ориентированный на формирование унифицированной шкалы стратификации риска злокачественного поражения поверхностных ЛУ по ультразвуковым критериям и трансформации в национальную систему риск-стратификации. Ключевой акцент сделан на унификацию терминологии и маршрутизацию пациента на основании интегральной ступенчатой оценки (от нормы/доброкачественных изменений до высоко подозрительных узлов), с явным выделением уровня, соответствующего ЛУ со злокачественными изменениями; была заявлена необходимость многоцентровой валидации диагностической значимости отдельных критериев с уточнением алгоритмов применения в клинической практике [39-40].

Классификация LN-RADS предложена как более стандартизированная система, в которой диагностические категории определены на основе четко описанных, клинически верифицируемых паттернов (например, неизменный, стеатотический, реактивный) и двухуровневую градацию категории с признаками, характерными при метастатическом поражении (4a/4b), а ее практическая значимость подтверждается тем, что для отдельных категорий уже представлены оценки вероятности злокачественного процесса и рассчитаны диагностические показатели на независимых валидационных выборках. Таким образом, классификация LN-RADS в большей степени выступает как риск-стратификационная модель, а R.US Lymph Node-RADS как инструмент стандартизации диагностических заключений и междисциплинарной клинической коммуникации, находящийся на этапе накопления доказательной базы и адаптации методических подходов к национальному контексту здравоохранения.

1.2 Роль КУЗИ в диагностике биологических подтипов РМЖ, прогнозировании статуса аксиллярных ЛУ и контроле достоверности иммуногистохимического исследования

КУЗИ представляет собой быстро развивающуюся методику визуализации с оценкой ангиоархитектоники и перфузионных характеристик опухоли во время проведения исследования (реальном времени) [103]. Появление основ ультразвукового контрастирования относят к концу 1960-х годов, когда R.Gramiak и P.M.Shah при выполнении кардиологического исследования обнаружили, что инъекция интенсивно перемешанного физиологического раствора вызывает детектируемое изменение ультразвукового сигнала за счет сжимаемым газовым ядром пузырьков воздуха, способным отражать ультразвуковые волны [103, 274].

На протяжении 1970-х и 1980-х годов велись интенсивные исследования по разработке стабилизированных микропузырьков, способных выдерживать давление кровотока. Первое поколение УЗКП, таких как Levovist (Schering AG, Германия), представляло собой микропузырьки воздуха, стабилизированные галактозой и пальмитиновой кислотой, которые отличались слабой стабильностью [105,302].

Революционный прорыв в этой области исследований произошел в 1990-х годах с разработкой второго поколения УЗКП, содержащих инертные высокомолекулярные газы, такие как гексафторид серы (SF_6) или перфторуглероды, инкапсулированные в липидную или полимерную оболочку [88,301,308]. Наиболее широко используемым представителем этого поколения препаратов стал Соновью (Bracco Suisse, SA, Швейцария), средний диаметр микропузырьков 1,5–2,5 микрон, 99% микропузырьков имеют диаметр менее 10 микрон, что сопоставимо с размером эритроцитов и позволяет свободно циркулировать в капиллярном русле без риска микрососудистой обтурации, что позволяет использовать низкие акустические мощности в

режимах контрастной гармонической визуализации, минимизируя разрушение микропузырьков [12,239]. При воздействии ультразвуковых волн микропузырьки подвергаются объемным осцилляциям (попеременному расширению и сжатию), генерируя нелинейные акустические сигналы, включающие гармонические компоненты (частоты, кратные основной частоте ультразвуковой волны) и субгармонические компоненты (половина основной частоты), при этом окружающие ткани демонстрируют преимущественно линейное рассеивание ультразвука [166].

Параллельно с совершенствованием контрастных препаратов происходило развитие специализированных режимов ультразвуковой визуализации. Внедрение в конце 1990-х–начале 2000-х годов режимов контрастной гармонической визуализации (harmonic imaging) и импульсной инверсионной визуализации (pulse inversion imaging), основанных на селективной регистрации нелинейных акустических сигналов, генерируемых осциллирующими микропузырьками, при подавлении линейных сигналов от окружающих тканей, обеспечило оптимальное соотношение сигнал-шум с возможностью детальной визуализации микроваскулярной ангиоархитектоники. Результирующее соотношение сигнал-шум составляет 20–30 дБ, что позволяет визуализировать микрососудистую архитектуру на капиллярном уровне с пространственным разрешением порядка долей миллиметра и временным разрешением десятков миллисекунд [62,97,125].

После внутривенного болюсного введения микропузырьки циркулируют в сосудистом русле без экстравазации в интерстициальное пространство, обеспечивая прямую визуализацию кровотока и микрососудистой архитектуры., что принципиально отличает УЗКП от рентгеновских и магнитно-резонансных контрастных препаратов. Микропузырьки разрушаются под воздействием высокоинтенсивных ультразвуковых волн или спонтанно диффундируют, высвобождая газовое содержимое, которое выводится через

легкие в неизмененном виде в течение 10–15 минут [5,279]. Крупные исследования, включившие десятки тысяч пациентов, продемонстрировали низкую частоту выраженных побочных эффектов: менее 0,01% для анафилактоидных реакций, отсутствие нефротоксичности, что принципиально отличает их от йодсодержащих рентгеновских контрастов (риск контраст-индуцированной нефропатии 2–15%) и гадолиниевых МРТ-контрастов (риск нефрогенного системного фиброза при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²) [205,283].

Важнейшим этапом развития КУЗИ как клинически валидированной и признанной методики стало создание Европейской федерации общества по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB), которая инициировала систематическую разработку клинических рекомендаций по применению УЗКП для исследования различных органов и патологических состояний, основанных на принципах доказательной медицины. Первые рекомендации EFSUMB по КУЗИ печени были опубликованы в 2004 году, с последующими обновлениями и расширением показаний к применению, что отражает непрерывное накопление клинических данных [104,270].

В России разработан прототип отечественного УЗКП на основе 1,1,1,2-тетрафторэтана с белковой оболочкой, призванный повысить доступность КУЗИ за счет расширения спектра используемых контрастов на территории РФ. В фантомных экспериментах он обеспечивает сопоставимое контрастное усиление, отличаясь меньшим средним диаметром микропузырьков (1,9 мкм), более коротким временем до пика интенсивности (около 10 с) и более быстрыми показателями wash-out, а также менее выраженными артефактами, что подтверждает его диагностическую состоятельность и перспективность для дальнейшей клинической валидации [6].

Применение КУЗИ при РМЖ основано на биологической особенности опухолевого ангиогенеза – процессе формирования сосудистой сети,

необходимой для роста солидных опухолей размером более 1–2 мм³. Злокачественные новообразования гиперсекретируют про-ангиогенные факторы, прежде всего фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), индуцирующий пролиферацию эндотелиальных клеток и формирование хаотичной сосудистой сети с характерными особенностями: извитыми сосудами неправильной формы, расширенными межэндотелиальными промежутками. КУЗИ позволяет визуализировать различия через качественную оценку паттернов контрастирования и количественный анализ перфузионных параметров кривых «время-интенсивность» (time-intensity curves, TIC), что обеспечивает объективную характеристику биологических свойств опухоли [70,121,172,276].

Данные литературы последних лет убедительно демонстрируют высокую диагностическую эффективность КУЗИ для дифференциации доброкачественных и злокачественных образований МЖ. Метаанализ J. Wang и соавт. продемонстрировал чувствительность КУЗИ на уровне 87% (95% ДИ 81–90%), специфичность– 79% (95% ДИ 73–84%), положительное отношение правдоподобия – 4,17 (95% ДИ 3,21–5,42), отрицательное отношение правдоподобия – 0,17 (95% ДИ 0,12–0,24), при площади под ROC-кривой 0,90 [306]. По данным сравнительных исследований и метаанализов, КУЗИ существенно превосходит серошкальное УЗИ по специфичности (75–80% и 40% соответственно), что на практике соответствует примерно двукратному снижению числа ложноположительных заключений и, следовательно, необоснованных биопсий доброкачественных образований при сохранении высокой чувствительности, необходимой для минимизации риска пропуска злокачественных образований.

Особую ценность КУЗИ демонстрирует при стратификации образований промежуточной категории BI-RADS-4, где вероятность выявления злокачественного процесса составляет 2–95% и существует наибольшая диагностическая неопределенность. Интеграция данных КУЗИ в систему BI-RADS повышает площадь под ROC-кривой с 0,85 для серошкального УЗИ-BI-

RADS до 0,95 для комбинированной модели КУЗИ–BI-RADS. Это позволяет более точно стратифицировать образования внутри категории и потенциально переклассифицировать часть из них в более низкие категории с показанием к динамическому наблюдению без проведения инвазивных вмешательств [81,126,156,304].

Последнее время появляются публикации, демонстрирующие диагностическую эффективность КУЗИ при определении молекулярных подтипов РМЖ, прогнозировании HER2-статуса и оценке риска метастазирования в регионарные ЛУ. Интеграция КУЗИ с методами искусственного интеллекта и радиомикой открывает новые возможности для персонализированного подхода к лечебно-диагностическим алгоритмам при РМЖ [80,181,183].

Опухоли различных молекулярных подтипов отличаются не только экспрессией гормональных и HER2-рецепторов, но и особенностями строения микрососудистого русла. Нелюминальные подтипы характеризуются повышенной экспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к усиленной неоваскуляризации и гиперперфузии [61]. HER2-позитивные опухоли еще более агрессивны в отношении неоангиогенеза благодаря HER2-опосредованной гиперэкспрессии ангиогенных факторов. С этой точки зрения, КУЗИ позволяет визуализировать и количественно оценивать результаты этих биологических процессов через анализ кинетики поступления, депонирования и вымывания УЗКП [121,157].

В соответствии с данными Q.Chen и соавт. (2025) и L-L. Li и соавт. (2024), ключевые количественные параметры КУЗИ, применяемые для дифференциации молекулярных подтипов, включают: время достижения максимальной интенсивности усиления (Time to Peak, TTP), максимальную интенсивность контрастирования (Peak Intensity, PI), характеристики кинетики поступления УЗКП (wash-in), а также наличие дефектов перфузии. Для нелюминальных

подтипов характерно среднее значение TTP на уровне $6,51 \pm 2,1$ с, для люминальных подтипов среднее значение этого показателя – $9,89 \pm 3,4$ с ($p < 0,05$) [80,181]. Опухоли нелюминальных подтипов демонстрируют более интенсивное усиление благодаря гиперваскуляризации, люминальные подтипы чаще отличаются умеренными и вариабельными характеристиками контрастирования [157,160,250,312]. В исследовании L-L. Li разработана комбинированная модель для дифференциации люминальных и нелюминальных подтипов, интегрирующая показатели TTP, wash-in, наличие дефектов перфузии и признаки гетерогенности при контрастировании (площадь под ROC-кривой – 0,85, чувствительность – 75%, специфичность – 86,6%), что сопоставимо с результатами МРТ превосходя возможности серошкального УЗИ (AUC – 0,68). Важно отметить, что комбинированные модели, интегрирующие КУЗИ с другими методиками, такими как эластография и SMI, достигают еще более высокой диагностической эффективности (AUC – 0,95) [158].

Опухоли с HER2-позитивным статусом характеризуются специфическим паттерном микрососудистого кровоснабжения, который можно определить при проведении КУЗИ. Этот паттерн отражает HER2-индуцированную гиперэкспрессию VEGF и формирование аномальной и более выраженной сосудистой внутриопухолевой сети [175,185]. Ключевыми характеристиками HER2-позитивного РМЖ при КУЗИ являются время поступления УЗКП в опухоль (Arrival Time, AT) и скорость снижения кривой во время вымывания (Descending Slope, DS), что объясняется формированием плотной сосудистой сети, в которой УЗКП задерживается на длительное время [150,275]. В мультицентровом исследовании H.Zhang и соавт. машинное обучение на основе КУЗИ с применением УЗКП Санозойд также использовалось для прогнозирования экспрессии HER2-статуса опухоли: объединенная модель (fusion model) на основе серошкального режима, КУЗИ и TIC, достигла максимальной прогностической способности для опухолей с HER2-

гиперэкспрессией: AUC = 0,869 (95%ДИ 0,715–0,958), чувствительность – 100%, специфичность – 66,8%, точность – 72,2%; для HER2 опухолей с низкой и умеренной экспрессией AUC составил 0,747 (95%ДИ 0,548–0,891) [331]. Эти результаты позволяют использовать методику КУЗИ для предварительной оценки HER2-статуса до получения результатов гистологического исследования, что может способствовать более раннему началу планирования схемы лечения.

Несмотря на широкое использование ИГХ исследования в качестве основного и окончательного метода определения молекулярных подтипов РМЖ, данный метод характеризуется значительной уязвимостью. Проблемы диагностических ошибок и дискордантности результатов ИГХ в настоящее время признаются профессиональным сообществом как существенная клиническая проблема [189,244].

В исследовании Р.А. Kaufman и соавт. установлено, что при повторном анализе в централизованной лаборатории 4% образцов, ранее классифицированных как HER2-негативные, были идентифицированы как HER2-позитивные, что свидетельствует о наличии систематической тенденции к снижению диагностики HER2-позитивного статуса в локальных лабораториях. В 18 из 22 случаев ошибочной классификации первичное тестирование проводилось с использованием только одного метода (ИГХ либо FISH), что свидетельствует о высокой важности комплексного диагностического подхода [161]. По данным исследования, S. Thanasan и соавт., ИГХ анализ HER2-статуса продемонстрировал чувствительность на уровне 87,9%, специфичность составила 93,7% по сравнению с методом FISH, применяемым в качестве «золотого стандарта». Это указывает на наличие как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов в значимом количестве случаев [287].

Дискордантность между биологическим подтипом первичной опухоли и метастазами в ЛУ составляет 7,8–10,3% для HER2-статуса и может быть еще выше (до 27,1%) при прогрессировании заболевания. В некоторых исследованиях

описан уровень дискордантности на уровне 49,6% (почти у половины больных HER2-статус метастазов не совпадает с исходным HER2-статусом первичной опухоли) [47,138]. Эти цифры демонстрируют, что ИГХ-определение молекулярного подтипа нельзя считать абсолютно достоверным даже при оптимальных условиях выполнения. Основные причины недостоверных ИГХ результатов связаны с интратуморальной гетерогенностью: в одних участках ген HER2 амплифицирован и/или отмечена гиперэкспрессия, в других – нет, из-за чего в биоптат может не попасть зона с HER2-позитивными опухолевыми клетками. В связи с этим опухоли, характеризующиеся выраженной гетерогенностью перфузии по данным КУЗИ, имеют повышенный риск интратуморальной мозаичности экспрессии HER2-рецепторов. Это обстоятельство требует особой внимательности при интерпретации результатов в случаях ограниченного объема биопсийного материала, полученного из одного участка опухолевого узла [8,263,315].

Определенная доля ошибок связана с некорректной оценкой интенсивности и распределения мембранного окрашивания. Ложноположительные результаты гиперэкспрессии HER2 часто вызваны цитоплазматическим окрашиванием, ошибочно интерпретируемым как мембранное, или фоновым окрашиванием сосудов и протоков [11,50]. Существует вероятность ложноотрицательных ответов из-за технических особенностей (фиксация материала, обработка тканей, выбор антител и реагентов) [203]. Исследование S.M. Collin и соавт. выявило, что 16% специалистов, выполняющих ИГХ исследование, испытывают трудности при формулировании заключения из-за фонового или слабого окрашивания и отсутствия стандартизированных критериев интерпретации, поэтому часть некорректных заключений может быть связана с компетентностью специалистов [87].

Включение КУЗИ в диагностический алгоритм позволяет использовать его как независимый контрольный тест для валидации результатов ИГХ, т.к. методика основана на других биологических принципах: прямой визуализации микрососудистой ангиоархитектоники опухоли и особенностях перфузии различных подтипов. Выявление дискордантности между функциональными параметрами КУЗИ и морфологическими ИГХ характеристиками может указывать на вероятность ошибки или ограничений одного из методов и служить основанием для пересмотра или проведения ребиопсии опухоли с проведением повторной верификации. Например, если данные КУЗИ (ТТР менее 8 секунд, быстрый wash-in, отсутствие дефектов перфузии) указывают на нелюминальный подтип, но ИГХ заключение соответствует люминальному А подтипу, это формирует обоснованные сомнения в достоверности ИГХ результатов (возможно проведение повторной биопсии или ИГХ, проведение FISH). Соответственно, при совпадении данных КУЗИ и ИГХ уверенность в заключении по молекулярным подтипам повышается. Таким образом, методика КУЗИ может выступать в роли независимого биологического неинвазивного валидирующего инструмента верификации результатов ИГХ исследования, обеспечивая дополнительный уровень уверенности при определении молекулярного подтипа РМЖ, позволяя выявлять потенциальные ошибки на ранних этапах диагностического процесса.

Согласно современной концепции, высокие перфузионные показатели по периферии опухоли в сочетании с низкой перфузией в центральной зоне обеспечивают активный инвазивный рост, что позволяет и стимулирует распространение опухолевых клеток по лимфатической системе [70]. T.Oshino и соавт. показали, что разница в размере опухоли $\geq 4,0$ мм по данным КУЗИ и серошкального УЗИ является независимым биомаркером и предиктором метастазирования в подмышечные ЛУ (отношение шансов— 5,8), при этом значительно возрастает частота аксиллярных метастазов, что ухудшает общую и безрецидивную выживаемость [228].

1.3 Эволюция подходов аксиллярной хирургии при раке молочной железы: предпосылки и обоснование деэскалации аксиллярной хирургии

На ранних этапах онкомамологии радикальная мастэктомия и АЛД рассматривалась как обязательные компоненты радикального лечения больных РМЖ, которые обеспечивали как морфологическое стадирование, так и локорегионарный контроль.

Результаты рандомизированного исследования NSABP B-04 при 25-летнем наблюдении продемонстрировали, что, несмотря на снижение частоты местных рецидивов, увеличение объема хирургического вмешательства не приводит к улучшению показателей общей выживаемости по сравнению с менее радикальными операциями на МЖ и аксиллярной области [123].

Накопление данных о системном характере течения РМЖ и эффективности адъювантного химиолучевого лечения привело к пересмотру роли аксиллярных ЛУ, которые, особенно при первично-операбельном РМЖ, стали рассматриваться преимущественно в контексте их прогностического значения и стадирующей функции. Одновременно крупные когортные и рандомизированные исследования показали, что именно АЛД является одним из ведущих факторов снижения качества жизни: риска хронической лимфедемы, болевого синдрома, ограничения подвижности в плечевом суставе [143,206].

Ключевым этапом эволюции стала БСЛУ, основанная на регионарной последовательной цепи лимфооттока и концепции СЛУ [168]. Концепция СЛУ основана на представлении о последовательном лимфогенном распространении опухолевых клеток, при котором первый ЛУ на пути оттока от первичной опухоли отражает статус регионарного лимфатического коллектора [29]. По литературным данным отмечено, что динамические методики лимфатического картирования, сформировавшиеся в 1990-х годах, стали критическим этапом валидации «гипотезы СЛУ», что позволило перейти от эмпирического удаления ЛУ по анатомическим ориентирам к таргетной навигации. Исторически термин «sentinel

node» часто связывают с работой R.M.Cabanas в урологии; последующая адаптация и широкая клиническая валидация концепции были выполнены при меланоме кожи и РМЖ [68,136,286].

Внедрение в практику БСЛУ при РМЖ стало ключевым фактором деэскалации аксиллярной хирургии у пациентов с клинически негативными аксиллярными ЛУ (cN0). Исходно БСЛУ рассматривалась как диагностическая альтернатива АЛД при сохранении онкологической безопасности; по мере накопления результатов научных исследований, БСЛУ стала также инструментом для оптимизации объема лечения при поражении 1-2 ЛУ [22,35,133,168].

В исследовании NSABP B-32 было показано, что у пациенток с cT1–2N0 изолированная БСЛУ не уступает АЛД по онкологической безопасности при значимо низкой частоте поздних осложнений в группе БСЛУ [51]. Ряд проспективных и рандомизированных исследований, включая ALMANAC и другие ранние работы, показали, что у пациенток с ранним РМЖ и отсутствием метастазов в аксиллярных ЛУ (cN0) выполнение БСЛУ вместо рутинной АЛД обеспечивает сопоставимую точность стадирования и профилактику местного рецидива при существенно меньшей травматизации. На основании этих данных международные профессиональные сообщества (ASCO, NCCN, ESMO) рекомендовали БСЛУ в качестве стандартного метода аксиллярного стадирования у больных ранним РМЖ с cN0-статусом.

Следующий ключевой этап деэскалации аксиллярной хирургии был связан с пациентками, у которых выявлялось ограниченное метастатическое поражение СЛУ. В рандомизированном исследовании ACOSOG Z0011 показано, что отказ от АЛД при 1–2 метастатических СЛУ не ухудшает выживаемость и не увеличивает частоту аксиллярных рецидивов при условии проведения полного курса химио-лучевого лечения [133]. Похожие результаты были получены в исследовании IBCSG 23-01, в котором проведено сравнение объема аксиллярной хирургии у пациенток с микрометастазами в СЛУ. Деэскалация объема хирургии

не ухудшила показатели выживаемости, но позволила снизить частоту лимфедемы и выраженность функциональных нарушений верхней конечности [128].

В многоцентровом исследовании AMAROS (EORTC 10981-22023) продемонстрировано, что у больных с метастатическими СЛУ аксиллярная лучевая терапия обеспечивала сопоставимую частоту регионарных рецидивов и выживаемость по сравнению с АЛД, но ассоциирована с меньшей частотой осложнений, что позволило рассматривать лучевую терапию как приемлемую альтернативу АЛД [112]. Совокупный анализ этих исследований и последующие метаанализы легли в основу рекомендаций ESMO, ASCO и NCCN, допускающих отказ от АЛД у пациенток с 1–2 пораженными СЛУ при условии полноценной системной и лучевой терапии [58,89].

На фоне дальнейшего совершенствования системной и лучевой терапии сформировалась концепция селективного отказа от БСЛУ в подгруппах пациенток с крайне низким риском лимфогенного метастазирования. Первичные результаты исследования BOOG 2013-08, а также данные современных рандомизированных исследований, посвященных безопасному исключению БСЛУ у больных ранним РМЖ с клинически негативными аксиллярными ЛУ (включая исследования SOUND и INSEMA), свидетельствуют об отсутствии ухудшения кратко- и среднесрочных онкологических исходов при минимальных различиях в функциональных показателях верхней конечности, что отражает формирующийся тренд к дальнейшей деэскалации аксиллярного вмешательства в подгруппах «ультранизкого риска» по наличию метастазов в ЛУ [130,247].

Отдельную линию развития аксиллярной хирургии представляют пациенты после НАХТ. Высокая частота полного ответа в МЖ и ЛУ при HER2-позитивном и ТНР МЖ поставила под сомнение необходимость выполнения АЛД у всех пациенток с исходно пораженными ЛУ (cN+). Для больных с исходно клинически негативными ЛУ (cN0) проспективные

исследования, включая SENTINA, показали, что выполнение БСЛУ после НАХТ при соблюдении технических критериев (использование двойного трассера, удаление более 2 СЛУ) характеризуется приемлемой частотой ложноотрицательных результатов и низким риском аксиллярных рецидивов, что позволило расширить принципы деэскалации и на эту группу пациентов [170].

Наиболее дискуссионной остается тактика у пациенток с исходно подтвержденным метастатическим поражением подмышечных ЛУ (cN+), достигших ycN0-статуса после НАХТ. В исследовании ACOSOG Z1071 и ряде аналогичных работ показано, что БСЛУ в этой ситуации характеризуется относительно высокой частотой (12–13%) ложноотрицательных результатов, особенно при удалении менее трех СЛУ и использовании одиночного трассера [58]. Эти данные обусловили развитие концепции таргетной аксиллярной диссекции (targeted axillary dissection, TAD), основанной на маркировке метастатического ЛУ перед началом НАХТ и удалении маркированного ЛУ в комбинации с БСЛУ. Многоцентровые проспективные исследования и когортные анализы показали, что ТАД позволяет значительно снизить частоту ложноотрицательных результатов по сравнению с изолированной БСЛУ и может служить основой для безопасного отказа от АЛД у части пациенток с ypN0-статусом после НАХТ [1,14].

Одним из наиболее перспективных подходов при деэскалации аксиллярной хирургии является обратное подмышечное картирование (axillary reverse mapping, ARM), предусматривающее интраоперационную визуализацию и маркировку лимфатических сосудов и ЛУ, отвечающих за лимфоотток от тканей верхней конечности, с их селективным сохранением во время выполнения аксиллярной хирургии. Метаанализ Х.Лу и соавт. (n=1659) показал, что обратное подмышечное картирование при АЛД снижает частоту лимфедемы верхней конечности с 18,79% (164/873 в группе АЛД) до 4,71% (37/786 в группе ARM+АЛД); OR=0,20, 95% ДИ 0,13–0,29; $p<0,00001$), без значимого влияния на

онкологическую безопасность (метастазы в ARM-ЛУ $<1\%$) или подвижность плеча ($OR=0,44$, $p=0,17$). В отечественном исследовании Табагуа Т.Т. и соавт. ($n=35$) отмечено совпадение СЛУ и ЛУ коллектора верхней конечности в $17,14\%$ случаев (метастазы – $16,7\%$), с сохранением коллектора в $82,86\%$, что подтверждает потенциал обратного подмышечного картирования с целью минимизации риска лимфедемы без ущерба радикальности [36].

Дополнительное развитие получают микрососудистые реконструктивные методики (лимфовенозные анастомозы, лимфатические шунты и др.), выполняемые одномоментно с хирургическим вмешательством или в отсроченном порядке, что отражает интеграцию онкологического и лимфологического подходов современного лечения пациенток с РМЖ [30,59].

Современная концепция деэскалации аксиллярной хирургии при первично-операбельном РМЖ, опираясь на результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (NSABP B-32, ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01, AMAROS, SENTINA, ACOSOG Z1071, BOOG 2013-08 и др.), обосновывает целесообразность минимизации объема хирургического вмешательства при строгом стратифицированном отборе пациенток с учетом подтипа опухоли, статуса СЛУ и ответа на НАХТ. Интеграция современных системных и лучевых методов позволяет обеспечить сопоставимые показатели локорегионарного контроля и общей выживаемости при значимом снижении частоты послеоперационных осложнений, что существенно повышает качество жизни пациенток.

1.4 Методики детекции сигнального лимфатического узла при раке молочной железы: факторы снижения диагностических показателей и роль контраст-усиленного ультразвукового исследования

Детекция СЛУ при РМЖ остается ключевым элементом концепции деэскалации аксиллярной хирургии. Даже при высокой частоте идентификации СЛУ (identification rate, IR) клинически значимым параметром является не только

факт обнаружения ЛУ, но и частота ложноотрицательных результатов и, как следствие, вероятность неполного аксиллярного стадирования (down-stage) с принятием ошибочных решений в отношении тактики послеоперационного лечения [168,206,300].

Переход к БСЛУ как методу аксиллярного стадирования у больных РМЖ с клинически непораженными подмышечными ЛУ обусловлен доказательной базой, накопленной в рамках крупных рандомизированных исследований и метаанализов, показавших снижение частоты осложнений по сравнению с АД при сохранении показателей онкологической безопасности. Результаты указанных исследований подчеркивают принципиальное ограничение методик картирования лимфооттока, которые реализуются в контексте биологии опухолевого метастазирования и вариабельной архитектоники лимфатической системы [50,69].

Коэффициент детекции и ложноотрицательные результаты характеризуют принципиально различные аспекты методики: первый отражает навигационную состоятельность метода, а ложноотрицательные результаты – онкологическую часть (обоснованность и диагностическую ценность методики для окончательного аксиллярного стадирования). По этой причине методики с высокой идентификационной способностью способны демонстрировать неприемлемо высокие показатели ложноотрицательных заключений в отдельных подгруппах пациенток, в частности после НАХТ, а также при неблагоприятных анатомо-функциональных особенностях (ожирение, предшествующие операции на МЖ, выраженный фиброз, лимфатическая сеть рассыпного типа) [131,216].

Радиофармпрепарат (РФП) на основе ^{99m}Tc -меченых коллоидов на протяжении последних десятилетий рассматривается в качестве наиболее воспроизводимой и стандартизированной методики («золотого стандарта») при картировании аксиллярных ЛУ. Методика предусматривает проведение предоперационной планарной лимфосцинтиграфии и интраоперационную

детекцию ЛУ портативным гамма-датчиком, что позволяет выполнять топографическое картирование путей лимфатического дренажа с локализацией зоны максимального накопления радиоколлоида в подмышечной области, которая соответствует СЛУ. В практических рекомендациях EANM/SNMMI определены элементы обеспечения методологического проведения исследования: корректная техника и место введения в зависимости от клинической ситуации, соблюдение временного окна между введением РФП и операцией, контроль случаев отсутствия детекции ЛУ и использование гибридной визуализации в сложных клинических ситуациях [25,131].

В многоцентровом исследовании R.Omranipour и соавт., включающим 5816 больных РМЖ, использование ^{99m}Tc -фитата для картирования СЛУ позволило достичь частоты детекции на уровне 99,8% (5805/5816 наблюдений), что авторы расценивают как «исключительно высокий» показатель, подтверждающий пригодность данного радиоколлоида в качестве стандарта радиоизотопного картирования при БСЛУ [227].

Несмотря на высокие возможности радиоизотопного подхода при детекции СЛУ, существует ряд ограничений, снижающих диагностические показатели. Чаще это связано с размером частиц коллоида и динамики распределения: ускоренное прохождение трассера через ЛУ первого порядка приводит к детекции ЛУ второго уровня, а слишком медленное прохождение по лимфатическим протокам повышает риск невыявления СЛУ [313]. При непрямых путях лимфодренажа и рассыпном типе строения лимфатических протоков (интрамаммарные, парастернальные, над- и подключичные коллекторы) стандартная планарная лимфосцинтиграфия нередко уступает ПЭТ-КТ, что отражается на хирургической тактике. С другой стороны, увеличение числа визуализируемых ЛУ может ухудшать концепцию сигнальности ЛУ – хирург в ходе проведения БСЛУ вынужден выбирать между удалением большего числа ЛУ (снижая ложноотрицательные результаты) и риском исключения истинного

первичного СЛУ из зоны интереса вследствие последовательного перераспределения РФП в ЛУ следующего уровня. Указанные особенности более заметны в когорте пациентов после НАХТ из-за дезорганизации лимфатических коллекторов и ремоделирования ЛУ [118,242,295].

Широкое внедрение радионуклидного метода сопряжено с существенными логистическими, инфраструктурными и экономическими ограничениями. Методика требует наличия отделения радионуклидной диагностики, специализированного персонала (радиофармацевт, радиолог), лицензий на обращение с радиоактивными источниками и соответствующего оборудования— гамма-зонда и гамма-камеры для лимфосцинтиграфии. Высокая стоимость РФП и гамма-зонда, сложная логистика (привязка к времени полураспада $Tc-99m$, координация лимфосцинтиграфии и операционного блока, необходимость периодических разрешений органов радиационной безопасности) делают проведение БСЛУ с этим видом трассеров затруднительным или недоступным за пределами крупных онкологических центров [116,165,197,221].

Применение $Tc-99m$ -радиоколлоидов связано с лучевой нагрузкой как на пациентку, так и на медицинский персонал. По данным T.L. Klausen и соавт., средняя доза на кисти хирурга за одну процедуру составляет $0,04 \pm 0,04$ мЗв, а годовая оценивается в 16 мЗв/год при типичном объеме операций. Несмотря на то, что эти значения не превышают нормативных пределов для немедицинского персонала (500 мкЗв на конечности), факт работы с открытыми источниками ионизирующего излучения в операционной требует радиационного контроля, дозиметрии, специальных протоколов утилизации биоматериала и соблюдения защитных мер. Кроме того, описаны редкие случаи нежелательных реакций на радиоколлоидные препараты: от транзиторных кожных уртикарных высыпаний до анафилактоидных реакций при введении ^{99m}Tc -меченного наноколлоидного альбумина. Совокупность перечисленных факторов (высокая стоимость, инфраструктурная зависимость, лучевая нагрузка и потенциальные побочные

эффекты) стимулирует продолжение активного поиска и исследования альтернативных способов трассировки при детекции СЛУ [82,142,165,237,281].

Синий краситель (патент-блю, изосульфан-синий, метиленовый синий) исторически выполнял роль технологически доступного и недорогого трассера, однако его применение отличается низкими диагностическими показателями. Во многих исследованиях синий краситель при изолированном применении демонстрирует более низкий коэффициент детекции (по сравнению с радиоколлоидом), а также более выраженную зависимость от опыта хирурга и особенностей хирургического доступа [234,245]. Метаанализ J.Li и соавт., включивший 18 исследований (более 5000 пациенток), показал, что использование метиленового синего в изолированном режиме обеспечивает показатель детекции СЛУ на уровне 91% (95%ДИ 88–94%), частота ложноотрицательных результатов достигает 13% (95%ДИ 9–18%). Интегральные значения чувствительности, отрицательной прогностической ценности и общей точности составили 87%, 91% и 94% соответственно. Несмотря на высокую частоту идентификации СЛУ, показатель ложноотрицательных результатов превышает пороговое значение, рекомендованное American Society of Breast Surgeons. В связи с этим использование метиленового синего в качестве единственного трассера следует рассматривать с осторожностью и, по возможности, отдавать предпочтение комбинированным схемам трассировки, включающим РФП или флуоресцентный препарат [177].

К дополнительным ограничениям относятся слабая чрескожная визуализация и отсутствие возможности предоперационного картирования. Красители обладают и специфичным спектром нежелательных эффектов, потенциально снижающих качество хирургической навигации: формирование локального тканевого отека, затруднение прецизионной диссекции, усиление интраоперационной кровоточивости, а также диффузное распространение красителя в операционном поле [174,248].

Системные реакции гиперчувствительности к синему красителю остаются клинически значимыми; частота аллергических и анафилактикоидных реакций на изосульфам-блю в крупных сериях достигает единиц процентов, причем описаны случаи, потребовавшие реанимационных мероприятий. При использовании метиленового синего осложнения чаще выявляются на локальном уровне: описаны некроз кожи и жировой клетчатки, косметически значимые дефекты после субдермального и внутрикожного введения. Таким образом, синий краситель как самостоятельный метод трассировки уступает радиоизотопному подходу по коэффициенту детекции и характеризуется неблагоприятным профилем безопасности, что ограничивает его применение в изолированном режиме.

Индоцианин зеленый (indocyanine green, ICG) и флуоресцентная детекция в ближнем инфракрасном диапазоне (near-infrared, NIR) отличается от изотопного метода отсутствием радиоактивности, возможностью визуализация лимфатических сосудов в режиме реального времени с коэффициентом детекции сопоставимым или превышающим показатели методики детекции СЛУ с применением радиоколлоида [3,32,284].

В метаанализе X.Zhang, и соавт, включившем 19 исследований, продемонстрирована частота выявления СЛУ на уровне 98% (95%ДИ 96–99%), чувствительность – 92% (95%ДИ 85–96%), специфичность – 100% (95%ДИ 97–100%) [334]. В проспективном исследовании FLUOBREAST показано, что частота детекции СЛУ с использованием ICG составила 96%, тогда как для технеция-99m – 93%, при комбинированном использовании трассеров – 99%; конкордантность между методиками достигла 91% [45,219].

По данным исследования М.В.Шомовой и соавт. методика идентификации СЛУ с применением индоцианина зеленого является адекватной и воспроизводимой: частота детекции составила 96,2% при допустимом уровне ложноотрицательных результатов 7,6% [42].

Проведение детекции СЛУ с применением ICG характеризуется специфическими механизмами снижения диагностических показателей. Ограниченная глубина проникновения NIR-сигнала (физическое ограничение метода, обусловленное длиной волны и свойствами тканей) приводит к снижению уровня детекции при глубоко расположенных ЛУ и при выраженной подкожной жировой клетчатке, что может повышать вероятность пропуска истинного СЛУ [135]. Другая особенность – относительно быстрое прохождение ICG по лимфатическим сосудам, и при несоблюдении сроков выполнения БСЛУ или при развитой сети лимфатических коллатералей возникает эффект множественной флуоресценции узлов второго уровня, что увеличивает вероятность неселективного выбора СЛУ. Методика с ICG демонстрирует выраженную зависимость от дозы, концентрации и пути введения (перитуморально или субареоларно), что создает методическую гетерогенность и затрудняет корректное сопоставление показателей точности в метаанализах [135,334].

Гибридные способы детекции СЛУ с комбинированным применением ICG и радиоколлоида (например, ^{99m}Tc -наноколлоид) направлены на минимизацию слабых сторон каждой из методик при изолированном применении: радиосигнал обеспечивает навигацию глубоко расположенных ЛУ, использование флуоресцентного трассера повышает точность интраоперационной детекции с минимизацией вероятности риска пропуска СЛУ в клетчатке. Рандомизированные и проспективные исследования подтвердили техническую выполнимость и высокий коэффициент детекции СЛУ гибридных методик [256].

В исследовании и Y.Ху соавт. применение гибридной трассировки с использованием ICG и метиленового синего обеспечило частоту детекции СЛУ на уровне 97,4%, чувствительность – 92,7% и ложноотрицательный результат в 7,3% случаев. Использование только метиленового синего – 84,6%, 89,1% и 10,9% соответственно; при изолированном применении ICG частота детекции

составила 92,9%, чувствительность 90,9%, ложноотрицательные результаты – в 9,1% случаев, среднее число СЛУ – 3,1 на пациентку [321]. Гибридизация методик повышает сложность логистики и вероятность технологических ошибок: требуется согласование доз, четких временных интервалов и аппаратуры. Совмещение сигналов не устраняет фундаментальных биологических причин ложноотрицательных результатов – феномена интактности СЛУ («skip»-метастазы) и изменения лимфодренажа вследствие воспалительных и рубцовых изменений, особенно у пациенток после НАХТ.

Суперпарамагнитные наночастицы оксида железа (SPIO) и магнитная навигация (SentiMag/Sienna+, Magtrace) позиционируются как нерадиоактивная альтернатива РФП со схожими показателями детекции. Тем не менее у этой технологии имеются факторы, способствующие снижению диагностической эффективности: магнитометрическая детекция чувствительна к глубине залегания ЛУ и к интерференции от металлических инструментов в операционном поле; у пациенток с выраженной подкожно-жировой клетчаткой данное обстоятельство может увеличивать риск пропуска истинного СЛУ; характерная для SPIO кожная пигментация в зоне инъекции и артефакты на МРТ (иногда длительные) влияют на выбор места и времени введения и, следовательно, на воспроизводимость методики; SPIO-картирование не обеспечивает предоперационной визуализации лимфатических коллекторов с нетипичным ходом сосудов [149,159].

Комбинированное использование трассеров (РФП + синий краситель; РФП + ICG; ICG + синий краситель; SPIO + краситель/флуоресценция) представляет собой попытку компенсировать систематические ограничения каждой методики, которые при изолированном использовании имеют ряд ограничений и недостатков. Несмотря на это схемы с двойной трассировкой также имеют свои ограничения по показателям эффективности: если метастазы не распространяются преимущественно по ведущему лимфатическому сосуду, оба

трассера будут демонстрировать согласованные ошибки, поскольку отражают один и тот же физиологический путь лимфодренажа. Кроме того, увеличение коэффициента детекции за счет двойного сигнала часто означает увеличение количества ЛУ, что может снижать селективность процедуры поиска СЛУ и приближать вмешательство к ограниченной диссекции определенного уровня аксиллярного лимфоколлектора, нивелируя исходный смысл концепции СЛУ. В этом отношении показателен метаанализ C.W.Mok и соавт., в котором проведено сравнение классических (синий краситель $\pm$ ^{99m}Tc) и новых методик детекции СЛУ (ICG, СПЮ, КУЗИ). Авторы показали, что различия между методиками по частоте детекции и уровню ложноотрицательных результатов относительно невелики, тогда как выбор конкретной технологии в клинической практике в значительной степени определяется ее воспроизводимостью и совокупными организационно-ресурсными затратами на внедрение (наличие радионуклидной службы, логистические пути, стоимость оборудования, потребность в специализированном обучении персонала) [212].

1.5 Детекция сигнального лимфатического узла у пациентов после неoadьювантной химиотерапии: особенности и возможности трассеров

Увеличение интереса к применению трассеров при детекции СЛУ получило новое развитие после расширения показаний к БСЛУ у пациенток после НАХТ. Проспективные исследования ACOSOG Z1071 и SENTINA продемонстрировали, что у пациенток с исходно метастатическими подмышечными ЛУ (cN1) с конверсией в клинически негативный статус (ycN0) после НАХТ, БСЛУ отличается высокими ложноотрицательными результатами при стандартных условиях выполнения: в исследовании Z1071 он составил 12,6% при наличии резидуального метастаза в ЛУ, а в когорте «С» исследования SENTINA ложноотрицательные результаты зависели от количества удаленных СЛУ и техники картирования (при удалении 1-2 СЛУ – >10–15%, при удалении

более 3 СЛУ – снижался до 8-9%) [58,170]. Исследование SN FNAC продемонстрировало снижение показателей ложноотрицательных результатов до 8,4% при повышении требований к критериям патоморфологической оценки (обязательное ИГХ-исследование) и за счет усложнения диагностического алгоритма при сохраняющейся проблеме технических неудач выполнения процедуры [56].

Принципиально важно, что у пациентов после НАХТ источником ложноотрицательных результатов является не только отсутствие идентифицированного ЛУ, но и пропуск ЛУ, который был поражен до начала системного лечения (cN1). Из этого представления последовательно сформировалась современная концепция таргетной аксиллярной диссекции (targeted axillary dissection, TAD) и схожих подходов (MARI, RISAS), которые признают, что после НАХТ «биологический СЛУ» должен быть определен не только физиологическим картированием на момент детекции СЛУ, но и данными аксиллярного картирования до начала НАХТ [58]. Работа A.S.Caudle и соавт. и дальнейшие исследования показали, что удаление клипированного (маркированного) исходно положительного ЛУ совместно с СЛУ после НАХТ существенно снижает долю ложноотрицательных результатов до 4,2% (без TAD – 10%) [73]. В дизайне исследования MARI использовались зерна радиоактивно меченого йода-125, которые под контролем УЗИ имплантировались в верифицированный метастатический ЛУ до начала проведения НАХТ, что затем позволяло селективно удалить этот узел после НАХТ и оценить его патологический ответ [113]. В протоколе RISAS комбинировалась MARI-процедура с классической БСЛУ, что обеспечило долю ложноотрицательных результатов на уровне около 3,5% и высокую отрицательную прогностическую ценность по сравнению со стандартной АЛД [23,272].

Данные об эффективности отдельных трассеров (РФП, красители, флуоресцентные, ультразвуковые и магнитные препараты) у пациентов после НАХТ остаются менее однородными и в большей степени основаны на небольших сериях исследований, чем в когортах первичного хирургического лечения РМЖ (up-front). Гибридное использование радиоколлоида и синего красителя остается наиболее изученной схемой, которая демонстрирует повышение показателей ложноотрицательных результатов при удалении 1–2 СЛУ наблюдается повышение частоты ложноотрицательных результатов, и снижение этого показателя при удалении более 3 СЛУ.

Применением ICG в когортах после НАХТ изучена в меньшей степени, хотя по коэффициенту детекции этот способ детекции может быть конкурентоспособным, существуют основания ожидать повышения количества ложноотрицательных результатов из-за возрастающей вероятности переключения лимфодренажа на альтернативные коллекторы, при этом ICG вследствие своей фармакокинетики склонен быстро маркировать именно вторичные пути [45,311].

1.6 Современные тенденции, диагностические возможности и ограничения методики КУЗИ при аксиллярном стадировании

Развитие направлений КУЗИ при визуализации СЛУ у больных РМЖ происходит по двум основным направлениям, которые зависят от пути введения УЗКП: внутривенное и интрадермальное (как правило, периареолярно). Эти подходы имеют разные механизмы перфузии и цели визуализации, отличаясь диагностической эффективностью в отношении детекции и оценки метастатического поражения СЛУ.

Системное распределением УЗКП при внутривенном введении позволяет оценивать васкуляризацию ЛУ, характер и однородность его паренхиматозного

накопления, появление дефектов перфузии, что используется для дифференциации доброкачественных и злокачественных изменений по аналогии с контрастированием паренхиматозных органов. Такой подход патофизиологически ориентирован на выявление участков гиперперфузии и дефектов перфузии в ЛУ, но не является методикой картирования лимфооттока. Интрадермальное введение УЗКП реализует принцип, находящийся в основе классической лимфосцинтиграфии: введенные микропузырьки проникают в поверхностную лимфатическую сеть, картируя направление лимфодренажа и обеспечивая визуализацию первого ЛУ, дренирующего орган с опухолью в режиме реального времени.

В метаанализе X.Liu и соавт. интегральная чувствительность КУЗИ в отношении метастазов СЛУ составила 0,91, специфичность – 0,86, в подгрупповом анализе интрадермальное введение УЗКП демонстрировало более высокую чувствительность по сравнению с внутривенным (0,92 и 0,82 соответственно; $p < 0,05$) [194]. Данные современных работ по комбинированным протоколам КУЗИ указывают, что последовательное использование интрадермального и внутривенного введения УЗКП повышает общую диагностическую эффективность за счет интеграции информации о лимфатической и сосудистой перфузии ЛУ. В ретроспективной серии исследований сочетание серошкального УЗИ, КУЗИ с гибридными путями введения УЗКП и применением обновленной классификации обеспечило диагностическую точность при оценке СЛУ на уровне 94%, площадь под ROC-кривой составила 0,89, более высокие показатели получены при комбинации путей введения [151]. В совокупности результаты систематических обзоров и метаанализов позволяют рассматривать интрадермальное введение УЗКП как наиболее перспективную и клинически значимую технологию для аксиллярного стадирования у больных РМЖ.

УЗКП в отличие от классических трассеров потенциально меняют структуру диагностического алгоритма и маршрутизацию пациентов. Методика позволяет не только проводить детекцию лимфатических сосудов и СЛУ в режиме выполнения исследования, но и на диагностическом этапе выполнить верификацию выявленного ЛУ и при необходимости маркировать его перед началом НАХТ переводя данную методику из сугубо навигационного инструмента в малоинвазивную предоперационную систему управления риском ложноотрицательных результатов. Исследования A.R. Sever и соавт. показали, что после внутрикожного введения микропузырькового контрастного препарата возможна динамическая визуализация лимфатических путей с последующей локализацией СЛУ и проведение последующей таргетной (селективной) биопсии выявленного узла до операции [95,265]. В исследованиях и более поздних работах, посвященных применению УЗКП SonoVue и Sonazoid, подтверждается стабильная визуализация лимфодренажа и надежность методики для классификации паттернов контрастирования [99,141,226,269,318].

Одновременно отмечается вариативность диагностических показателей методики КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП, которые зависят от физиологических свойств лимфодренажной системы и характеристик контрастного препарата: размер частиц, реологические свойства лимфы, скорость лимфотока, наличие обструкции или фиброза [63]. Ограничениями применения методики являются оператор-зависимость, модификация фармакокинетики при изменении пути введения, настроек ультразвукового аппарата (механический индекс, гармоники) и опыта специалиста при визуализации контрастированных структур. В отличие от трассировки радиоколлоидом, интегрирующего сигнал во времени, КУЗИ требует визуализации в динамике. Это объясняет причину существенных отличий значений частоты детекции СЛУ в различных центрах и клинических когортах. В метаанализе C.W. Mok и соавт. методика КУЗИ рассматривается как

перспективная техника картирования СЛУ, однако ее оценивают как существенно гетерогенную по результатам идентификации и точности по сравнению с более стандартизированными подходами, что требует дальнейшего изучения и накопления результатов [212].

Принципиальное значение имеет не только достижение высокой частоты детекции СЛУ, но и способность ультразвуковой методики достоверно уменьшать частоту ложноотрицательных результатов по сравнению с традиционными трассерами. Исследования A.R. Sever и соавт. и S. Rautiainen и соавт. позволяют рассматривать методику ультразвукового контрастирования не только как очередной вариант идентификации СЛУ, но и как технологию, модифицирующую концепцию предоперационного аксиллярного стадирования. В частности, таргетная и селективная биопсия СЛУ, визуализированного с применением УЗКП, позволяет выявлять метастатическое поражение у части пациенток с ранее отрицательными результатами серошкального УЗИ, тем самым снижая долю недиагностированных метастатически измененных ЛУ [246,265]. Внутрикожный параареолярный способ введения УЗКП Соновью (микропузырьки гексафторида серы) в большинстве протоколов представляется оптимальным для лимфатического картирования за счет быстрого поступления в субареолярное лимфатическое сплетение Саппея и последующего поступления в лимфатические сосуды, что позволяет визуализировать трекинг и, по данным ряда исследований, ассоциируется с высокой частотой успешной детекции СЛУ [28,191,200].

Пери- и интратуморальное введение УЗКП увеличивает риск диффузного распространения и менее предсказуемого вовлечения лимфатических капилляров, что потенциально сопровождается увеличением времени поиска и снижением показателей частоты детекции СЛУ. Исследование J.Лuo и соавт. продемонстрировало различия в частоте идентификации СЛУ и практической реализуемости методики при подкожном и внутрикожном введении

контрастного препарата [200]. Эти результаты имеют важное практическое значение, т.к. часть сообщений о невысокой эффективности КУЗИ может быть связана с некорректным выбором пути введения контрастного препарата и не должна автоматически переноситься на протоколы с интрадермальным введением.

Большой интерес вызывают исследования, направленные на диагностические возможности прогнозирования метастатического поражения ЛУ на основе особенностей распределения УЗКП и паттернов контрастирования. Ограниченная чувствительность данного аспекта КУЗИ связана с отсутствием изменений в ЛУ при микрометастазах и ИОК, иногда неоднозначная ультразвуковая картина возможна при крупных метастазах за счет частичного замещения синусов, расширения субкортикального пространства, а также влияния воспаления после биопсии или фиброзных изменений после НАХТ. Патоморфологическим субстратом формирования различных паттернов контрастирования является последовательный процесс метастатической инвазии ЛУ и увеличение размера метастаза. В интактном СЛУ контрастный препарат беспрепятственно проникает по афферентным лимфатическим сосудам через маргинальный синус и постепенно накапливается в центральных зонах узла, формируя паттерн гомогенного высокоинтенсивного усиления. При начальных стадиях метастатического поражения опухолевые клетки пролиферируют преимущественно вдоль лимфатических сосудов и маргинальных синусов, вызывая локальные дефекты перфузии и обуславливая гетерогенные паттерны. По мере прогрессирования метастатического процесса происходит обструкция афферентных лимфатических сосудов с деструкцией внутренней архитектоники ЛУ, вследствие чего УЗКП не проникает в паренхиму, формируя аконтрастный паттерн.

В большинстве исследований паттерны распределения и накопления УЗКП в ЛУ подразделяют на три основных типа: к I типу относится гомогенное

(однородное) усиление всей структуры ЛУ; ко II типу – гетерогенное (неравномерное) распределением УЗКП с участками сниженной перфузии или ее отсутствием; к III типу – полное отсутствие усиления (non-enhancement) или минимальное контрастирование. Метаанализ Z. Niu и соавт. показал высокую чувствительность (0,96; 95%ДИ 0,856–0,989) гомогенного паттерна контрастирования (I тип) для диагностики неметастатических СЛУ при РМЖ. Гетерогенный паттерн (II тип) демонстрирует перекрестную встречаемость как при неизмененных, так и при метастатических изменениях СЛУ, что ограничивает его диагностическую специфичность [223]. В исследовании J. Li и соавт. соотношение метастатических к неметастатическим СЛУ при гетерогенном паттерне составило 228:35, в проспективной работе J. Zhao и соавт. это соотношение – 29:47. Такая значимая вариабельность указывает на зависимость диагностической ценности II типа контрастирования от критериев включения пациентов и порогов оценки контрастного усиления [179,337].

В проведенной работе Y.Zhu и соавт. установлено, что паттерн контрастирования является единственным независимым предиктором статуса СЛУ и количества метастатических аксиллярных ЛУ при многофакторном регрессионном анализе (отношение шансов 18,2; 95% ДИ 5,396–61,467; $p < 0,001$): в 86,9% случаев с I типом контрастирования метастазы в СЛУ отсутствовали; в 83,3% случаев с II типом выявлено 1-2 метастатических СЛУ; в 66,7% случаях при III типе контрастирования обнаружено более двух метастатических ЛУ. Таким образом, 91,5% (65/71) пациенток с I и II типами паттерна имели 1–2 метастатических СЛУ и, соответственно, соответствовали критериям исследования ACOSOG Z0011 для отказа от АЛД [340].

С. Huang и соавт. предложили расширенную классификацию паттернов контрастирования с интрадермальным введением УЗКП, включающую шесть типов: типы I–III (неравномерное утолщение кортекса с гетерогенным контрастированием, периферический дефект накопления и полное отсутствие

накопления контрастного препарата) расценивались как злокачественные, а типы IV–VI (гомогенное высокоинтенсивное контрастирование, диффузное неоднородное высокоинтенсивное контрастирование и варианты с гипоконтрастированием ворот ЛУ) – как доброкачественные. При дополнении исследования внутривенным введением УЗКП с оценкой последовательности перфузии (центрифугальный, центрипетальный и диффузный паттерны); чувствительность составила 81,9%, специфичность – 97,3%, AUC достигла 0,89 (95%ДИ 0,864–0,923), что статистически значимо превосходило диагностическую эффективность исходной трехуровневой классификации. Параллельно активно развивается направление количественного анализа перфузии на основе кривых «время-интенсивность» (ТИС): параметры максимальной интенсивности сигнала (PI_{max}), времени достижения пика (ТТР), длительности контрастирования и соотношение PI_{max}/PI_{min} , продемонстрировали значимые различия между метастатическими и неизмененными ЛУ [151]. Исследование L.W. Du и соавт, продемонстрировало, что количественные параметры являются независимыми предикторами аксиллярного метастазирования (AUC=0,93, чувствительность – 92%, специфичность – 87%) [114].

Возможность применения УЗКП по отношению к классическим трассерам целесообразно рассматривать через систему сравнения преимуществ и ограничений применения, разграничивая доказанные и потенциальные свойства. К доказанным преимуществам относятся отсутствие радиоактивности и, следовательно, устранение необходимости в инфраструктуре и логистике ядерной медицины; возможность локализации, таргетной биопсии и маркировки СЛУ на дооперационном этапе или перед началом НАХТ; визуализация лимфатического сосуда в реальном времени, что обеспечивает оценку более физиологической картины и потенциально позволяет отличать истинный СЛУ от вторичных путей [63,246,265,266]. Методика наиболее совместима с концепцией

таргетной лимфодиссекции, т.к. позволяет проводить детекцию и маркировку ЛУ, который отражает лимфодренаж до начала НАХТ. К принципиальным ограничениям относятся оператор-зависимость, отсутствие унифицированных протоколов (доза, место введения, массаж, механический индекс), отсутствие единых протоколов оценки качественных и количественных характеристик метастатических ЛУ, а также ограниченная доказательная база и валидация по ложноотрицательным результатам после НАХТ [109,212].

1.7 Предоперационная верификация подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы (предоперационное аксиллярное стадирование)

Статус аксиллярных ЛУ остается одним из ключевых прогностических факторов при РМЖ, который влияет на стратегию аксиллярной хирургии, планирование системной терапии и оценку риска развития рецидива [251,261,316]. Деэскалация аксиллярной хирургии усилила запрос на точную предоперационную стратификацию: положительный морфологический результат может изменить маршрутизацию пациентки (избежать этапности, увеличить объем аксиллярного вмешательства), тогда как отрицательный результат не всегда обладает достаточной «исключающей» силой, особенно при микрометастазах и ИОК. Принципиальная методологическая проблема большинства работ по предоперационной верификации ЛУ – смещение по группам пациентов, т.к. диагностические возможности оцениваются в когорте с преобладанием «подозрительных» по ультразвуковым признакам ЛУ, где вероятность выявления метастазов выше и отмечается большее количество метастатических аксиллярных ЛУ. В реальной клинической популяции первично-операбельного РМЖ показатели отрицательной прогностической ценности (NPV) и отрицательного отношения правдоподобия (LR–), отражающие надежность исключения метастатического поражения ЛУ при

отрицательном результате исследования, зависят от исходного риска и должны интерпретироваться в контексте клинико-ультразвуковой стратификации.

Предоперационная цитологическая и гистологическая верификация ЛУ с получением материала под УЗ-навигацией является наиболее распространенным подходом, ориентированным на ЛУ с признаками метастазирования. При таком дизайне ожидаемо достигаются крайне высокие значения специфичности и положительной прогностической ценности (PPV), что делает исследование эффективным инструментом подтверждения метастатического статуса ЛУ [86,96,153].

В исследовании N.Houssami и соавт. продемонстрирована чувствительность для верификации ЛУ под УЗ-навигацией (ТАБ/ТБ) на уровне 79,6% (95%ДИ 74,1–84,2), специфичность – 98,3% (95%ДИ 97,2–99,0), PPV – 97,1% при медиане неинформативных результатов 4%. Поздние систематические обзоры, сравнивающие способы получения диагностического материала, подтверждают преимущество ТБ по чувствительности при сопоставимой специфичности на максимальных значениях [138]. В исследовании H.Zheng и соавт. чувствительность ТАБ аксиллярных ЛУ с ультразвуковыми признаками метастатического поражения составила 79%, специфичность – 96%, для ТБ – 85%, специфичность – 93%. Важным выводом проведенного исследования стало заключение о различиях в диагностической точности цитологического метода, которые зависят от техники приготовления материала: сопоставимые показатели диагностической точности получены для традиционной цитологии и жидкостной цитологии (в среднем 0,86), что поддерживает взаимозаменяемость подходов при соблюдении стандартов получения и обработки материала [336]. В проведенном метаанализе Q.Xu и соавт. подчеркнута зависимость чувствительности ТБ с гистологической верификацией от состава и гетерогенности когорт: включение пациенток после НАХТ, размер и подтип опухоли, количество образцов тканей при выполнении биопсии. Показатели чувствительности увеличивались при

большем размере метастаза и первичной опухоли и у пациенток с более агрессивным подтипом РМЖ [319]. Данный вывод принципиален для корректного сравнения исследований: наблюдаемые показатели отражают не только методологические особенности проведения биопсии, но и структуру когорты (высокий метастатический потенциал первичной опухоли, вид метастаза, критерии отбора ЛУ для биопсии). Важно, что часть исследований демонстрирует выраженный эффект по методам получения материала для исследования: ТБ выполняется преимущественно в случаях технической доступности и достаточно крупного размера ЛУ, что способно искусственно завышать наблюдаемую чувствительность в отдельных исследованиях. По этой причине результаты, полученные методикой ТАБ можно считать более объективными. Дизайн исследований О.М. Mahmoud и соавт. и В. Buzatto и соавт. предусматривал проведение биопсии ЛУ, доступных для ТБ, что зависело от их размера и локализации. Биопсия с цитологическим исследованием выполнялась всем пациенткам; показатели чувствительности достигали 83,3%, специфичность – 100%. В работе В. Buzatto также установлена корреляция между большим объемом поражения аксиллярных ЛУ (в т.ч. неСЛУ) и цитологической верификацией под ультразвуковой навигацией на диагностическом этапе: выявлено 89% случаев поражения более 2 ЛУ [67,204].

1.8 Селективная БСЛУ под ультразвуковой навигацией как основа деэскалации аксиллярной хирургии (предпосылки и современные подходы, включая МИ-БСЛУ)

КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП позволяет визуализировать лимфатические сосуды, проследить их ход и идентифицировать СЛУ *in vivo*. Это качественно меняет дизайн предоперационной верификации: мишенью становится не субъективно наиболее «подозрительный» ЛУ по данным

серошкального УЗИ, а ЛУ, определяемый физиологией лимфодренажа от МЖ (концепция СЛУ).

Подход селективной верификации СЛУ с применением УЗКП потенциально отвечает на клинически важный вопрос о возможностях стадирования на диагностическом этапе с применением малоинвазивных технологий в ситуациях, где стандартные клинико-ультразвуковые критерии неинформативны. В систематический обзор A.N.Moody и соавт. обобщены данные исследований предоперационной биопсии СЛУ, идентифицированных с применением УЗКП, у пациенток с неизменными ЛУ по данным серошкального УЗИ. В четырех исследованиях, где оценивалась предоперационная таргетная биопсия выявленного СЛУ, чувствительность для выявления метастазов составила 54% (95%ДИ 47–61%), специфичность – 100% (95%ДИ 99–100%). Этот результат подчеркивает фундаментальную особенность метода: крайне высокая подтверждающая способность при положительном результате и ограниченная исключаяющая возможность отрицательного результата [222,267].

Метаанализ Q.Cui и соавт. выявил вариабельность частоты успешной детекции и предоперационной локализации СЛУ с применением УЗКП в пределах 70%–100%, риск метастатического поражения идентифицированного СЛУ с применением УЗКП был существенно выше, чем в неидентифицированном узле (26,0% и 4,6% соответственно) [95]. С практической точки зрения это означает, что КУЗИ не только позволяет провести детекцию СЛУ, но и усиливает выбор именно ЛУ с признаками поражения для проведения последующей биопсии.

Серия клинических исследований показывает воспроизводимый профиль: специфичность в предоперационном выявлении метастазов в СЛУ, идентифицированном с применением КУЗИ, приближается к 100%, тогда как чувствительность зависит от размера и типа метастаза. В исследовании K. Sox и

соавт. в когорте пациенток с РМЖ и неизмененными по данным серошкального УЗИ аксиллярными ЛУ чувствительность биопсии СЛУ, идентифицированного с применением УЗКП составила 61%, специфичность – 100% [90].

Ложноотрицательные результаты чаще наблюдались при микрометастазах и ИОК. Сопоставимые выводы представлены в работе S. Rautiainen и соавт.: чувствительность и специфичность ТБ с гистологической верификацией – 66,7% и 100% соответственно, PPV 100%, NPV 93,8% и общая точность 94,4%; авторами отмечена зависимость успешной верификации у пациенток с макрометастазами [246]. По данным исследования S.Afzal и соавт. в небольшой когорте пациентов (n=50) чувствительность ТБ ЛУ с характерными ультразвуковыми признаками метастазирования составила 88%, специфичность – 100%; ложноотрицательные заключения (12%) авторы связывают с ограниченным объемом тканей при выполнении ТБ и большим количеством метастазов небольшого размера [44].

В исследовании J.Zhong и соавт. при анализе ТАБ СЛУ, выявленного методикой КУЗИ, получены более высокие показатели выявления метастазов: чувствительность – 85,0% (34/40), специфичность – 100% (86/86), точность – 95,2%; часть ложноотрицательных результатов связывали с микрометастазами и ограничениями выборки материала [338].

В исследование X.Q. Shi и соавт. с включением 21 пациентки, методика КУЗИ позволила выявить 26 СЛУ, при этом в 5 случаях ЛУ при серошкальном УЗИ не визуализировался. Метастазы выявлены в 2 из 5 случаев, обеспечив чувствительность 40%, специфичность – 100%, PPV – 100% и NPV – 84,2%. Таким образом, работа продемонстрировала высокую реализуемость цитологической верификации СЛУ, выявленного методикой ультразвукового контрастирования и подтверждающую ценность положительного результата, однако ограниченную исключаящую силу отрицательного ответа, что поддерживает необходимость

сохранения стандартного хирургического стадирования при отрицательном цитологическом заключении [268].

Для внедрения предоперационной морфологической верификации принципиально важно оценивать не только диагностические возможности, но и знание о возможных осложнениях и параметрах безопасности. В исследовании N.Serquiz и соавт. при получении материала из СЛУ с применением ТБ (игла 14G), по данным гистологической оценки удаленных ЛУ, в 18,7% случаев были выявлены признаки перинодального фиброза, что в ряде случаев приводило к затруднениям на этапе БСЛУ. При этом детекция ЛУ с применением РФП и БСЛУ были успешно выполнены во всех случаях, что указывает на потенциальную управляемость риска при оптимизации протокола (калибр иглы, объем получаемого диагностического материала при ТБ, временной интервал между биопсией и операцией) [262].

Предоперационная верификация подмышечных ЛУ при РМЖ представляет клинически значимый инструмент, обладающий высокой специфичностью и PPV как в классическом дизайне (биопсия подозрительных узлов), так и при таргетировании с проведением КУЗИ. Ключевым ограничением остается вариабельность чувствительности, связанная с типом метастаза, количеством пораженных ЛУ, составом когорт и техническими параметрами процедуры.

Совокупность данных подчеркивает зависимость диагностических характеристик предоперационной биопсии от способа получения материала (ТАБ или ТБ), точности таргетирования (СЛУ или выбор ЛУ с признаками поражения по данным серошкального УЗИ), а также от вероятности и типа метастаза. Для такого вида биопсии СЛУ характерна почти абсолютная специфичность, тогда как отрицательный результат не обладает достаточной «исключающей» силой, особенно при микрометастазах и ИОК, и должен трактоваться в контексте клинико-ультразвуковой стратификации риска [222,268].

БСЛУ рассматривается как стандарт аксиллярного хирургического стадирования прежде всего с целью снижения осложнений и нежелательных реакций по сравнению с АЛД. Однако доказательная база, основанная на данных многоцентровых исследований, показывает, что БСЛУ также сопровождается риском развития ряда осложнений, что может приводить к клинически значимым последствиям как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Наиболее важные исходы включают ранние осложнения (формирование серомы, присоединение инфекции), нейросенсорные нарушения и поздние нарушения лимфатического оттока от конечности и мягких тканей грудной стенки (лимфедема), а также реакции на препараты, применяемые для детекции СЛУ [33]. В раннем послеоперационном периоде после БСЛУ могут отмечаться функциональные и сенсорные нарушения, которые чаще менее выражены в сравнении с последствиями АЛД [195, 215, 238, 314].

В исследовании NSABP B-32 было показано, что в раннем послеоперационном периоде клинически значимое ограничение объема активных движений в плечевом суставе (снижение амплитуды отведения плеча $\geq 10\%$ по сравнению с исходными значениями или контралатеральной конечностью) регистрировалось в 41% случаев после БСЛУ и в 75% случаев после АЛД. Нейросенсорные нарушения отмечались у 15% и 49% пациенток соответственно, достигая максимальной выраженности через 6 месяцев после операции; парестезии регистрировались в 10% случаев после БСЛУ и в 23% случаев после АЛД [51]. Эти данные подчеркивают возможность развития функциональных и сенсорных нарушений при деэскалации аксиллярной хирургии, что снижает качество жизни пациентки и требует консервативного лечения и ранней реабилитации.

В отдаленном послеоперационном периоде ключевым неблагоприятным исходом остается лимфедема верхней конечности, частота которой существенно варьирует в зависимости от применяемых критериев и способов их регистрации—

при использовании субъективной оценки пациенткой (самооценки симптомов и жалоб) показатели могут отличаться от частоты, рассчитанной по объективным клинико-инструментальным измерениям (окружность/объем конечности, утолщение кожи и др.), что затрудняет прямое сопоставление результатов между исследованиями [65,209,299].

В исследовании ALMANAC показано, что через 12 месяцев после операции лимфедема отмечалась примерно у 5% пациенток после БСЛУ и у 13% после АДД. Частота стойких сенсорных нарушений (гипестезия, парестезии, боль в верхней конечности) к 12 месяцам снижалась до 11% после БСЛУ, тогда как после АДД составляла около 31%. [206]. Систематические обзоры, посвященные анализу влияния объема аксиллярной хирургии на частоту возникновения лимфедемы верхней конечности у больных РМЖ в когортах БСЛУ и АДД при различной длительности наблюдения, демонстрируют значимо меньшую частоту клинически неблагоприятных исходов после БСЛУ по сравнению с АДД. Вместе с тем риск функциональных нарушений и осложнений со стороны лимфатической системы после БСЛУ не устраняется полностью и определяется не только количеством удаленных ЛУ, но и рядом сопутствующих факторов, включая повышенный индекс массы тела и проведение послеоперационной лучевой терапии.

В работе Н.К. Kim и соавт. проанализирована связь между количеством удаленных СЛУ и риском развития лимфедемы верхней конечности: когорта с БСЛУ составила 595 пациенток, с АДД – 315 пациенток. Лимфедему определяли по сочетанию объективных и клинических критериев: разница окружности >2 см по сравнению с контралатеральной конечностью. Выявлено значимое увеличение риска развития лимфедемы при эскалации аксиллярной хирургии (в группе БСЛУ – 6,1%, после АДД – 27,0% ($p<0,001$)). В многофакторной модели для всей когорты независимыми предикторами, ассоциированными с развитием лимфедемы, являлись высокий индекс массы тела, мастэктомия (в сравнении с

ОСО), АЛД и курс лучевой терапии, что соответствует концепции мультифакторной природы лимфедемы верхней конечности, ассоциированной с лечением РМЖ (BCRL). Основным результатом проведенного исследования состоит во внутригрупповом анализе пациентов после БСЛУ: авторы не выявили статистически значимой связи между количеством удаленных СЛУ и риском лимфедемы в логистических регрессионных моделях; также не обнаружено связи между количеством удаленных СЛУ и разницей окружности верхней конечности на стороне хирургического вмешательства ($r=0,067$; $p=0,111$). При этом среднее число удаленных ЛУ в группе БСЛУ составляло 4,8, то есть исследование отражает типичный клинический диапазон объема БСЛУ. Полученные данные подтверждают, что увеличение числа удаленных СЛУ при БСЛУ, направленное на повышение точности стадирования, само по себе не является независимым фактором риска развития лимфедемы. Ведущую роль для развития осложнений играют объем аксиллярного вмешательства, проведение лучевой терапии, а также конституциональные особенности пациентки, включая величину индекса массы тела [162].

Распространенность лимфедемы в отдаленном послеоперационном периоде подтверждена в исследовании S.A. McLaughlin и соавт., в котором при 5-летней медиане частота лимфедемы после БСЛУ составила 5%, при конверсии БСЛУ в АЛД – 16%, что подчеркивает принципиальную роль объема аксиллярной хирургии в формировании поздних осложнений [209].

Анализ представленных данных показывает, что КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП позволяет не только выполнять детекцию СЛУ в режиме реального времени, но и выполнять их селективную верификацию. Вариабельность диагностических показателей, оператор-зависимость и отсутствие унифицированных протоколов по дозе, пути введения и интерпретации паттернов контрастирования ограничивают широкое внедрение методики и подчеркивают необходимость стандартизации.

Совокупность современных публикаций позволяет рассматривать КУЗИ как клинически перспективную методику, обладающую потенциалом для модификации диагностического алгоритма при РМЖ за счет использования в качестве малоинвазивного инструмента предоперационной стратификации риска и валидации достоверности морфологических заключений. Дальнейшее развитие данного направления связано с многоцентровой отработкой и унификацией протоколов, стандартизацией критериев оценки, уточнением особенностей в когортах после НАХТ и интеграцией количественного анализа перфузии в алгоритмы искусственного интеллекта.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинического материала

Работа выполнена на базе отдела визуальной диагностики и отделения патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России в период с июня 2024 по январь 2025 года. Ретроспективная часть исследования включала анализ историй болезни пациентов за период с января 2019 по февраль 2024 года. Дизайн исследования включал два направления: ретроспективную и проспективную части. В ретроспективную часть были включены 608 пациенток с первично-операбельным РМЖ и клинически негативными аксиллярными ЛУ (с/усN0), из них у 490 пациенток хирургическое лечение выполнено на первом этапе, у 118 – после проведения НАХТ. В проспективную часть включены 208 пациенток с первично-операбельным РМЖ, которым выполнено 211 исследований с трансдермальным введением УЗКП и 105 исследований с внутривенным введением УЗКП. (рисунок 1).

Работа проведена в рамках инициативной темы № 21-И23 «Методика детекции сигнального лимфатического узла при раке молочной железы с использованием эхо-контрастного препарата на дооперационном этапе» и одобрено на заседании комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России протокол №2 от 16.03.2023 г., протокол №7 от 5.09.2024 г. Всеми пациентами, включенными в исследование, было подписано добровольное информированное согласие.

Критерии включения в протокол с трансдермальным применением УЗКП: женщины в возрасте 18 лет и старше с морфологически верифицированным первично-операбельным РМЖ (клиническая стадия 0-IIIa – cT_{is-3}N₀₋₁M₀), с определенным иммуногистохимическим фенотипом опухоли, которым

планируется операция на первом этапе (up-front) или после завершения НАХТ; подписанное согласие на проведение исследования.



Рисунок 1 – Схема дизайна проведенного исследования

Критерии включения в протокол с внутривенным применением УЗКП: женщины в возрасте 18 лет и старше с морфологически верифицированным первично-операбельным инвазивным РМЖ (клиническая стадия I–IIIa – cT₁₋₃N₀₋₁M₀), которым было запланировано проведение хирургического лечения на первом этапе лечения (up-front), с определенным иммуногистохимическим фенотипом опухоли; биопсия опухоли, выполненная не менее чем за 14 дней до проведения исследования. Подписанное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения из протоколов с трансдермальным и внутривенным применением УЗКП: возраст до 18 лет, местно-распространенный, первично-неоперабельный и диссеминированный РМЖ, беременность и лактация на момент выполнения исследования; тяжелая сопутствующая соматическая патология; аллергические реакции на гексафторид серы, индигокармин; для

пациенток с внутривенным применением УЗКП – неинвазивный рак (Tis), НАХТ на первом этапе лечения.

Для стадирования опухолевого процесса всем пациенткам выполнялось стандартное обследование, которое включало осмотр онкологом, проведение мультипараметрического УЗИ МЖ и регионарных ЛУ (подмышечные, подключичные, надключичные и парастернальные), маммографию/томосинтез, для выявления мультицентричных форм РМЖ – МРТ МЖ, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ/ КТ органов малого таза, остеосцинтиграфию, МРТ головного мозга (для пациентов с агрессивными подтипами опухоли– ТНР/HER2-позитивные), ТБ опухоли (опухолевых узлов при мультицентричной форме) с проведением гистологического и ИГХ исследования, ТАБ/ТБ ЛУ при наличии клинических или ультразвуковых признаков метастазирования с проведением цитологического/гистологического исследования биоптата, проведение молекулярно-генетическое тестирования на мутации BRCA1/2 методом полимеразной цепной реакции или с использованием панели «Наследственный рак молочной железы» методом высокопроизводительного секвенирования ДНК (Next Generation Sequencing, NGS). Пациентам, которым на первом этапе лечения планировалось проведение НАХТ, проводили маркировку опухоли (опухолей) МЖ и метастатического ЛУ металлическим маркером, который устанавливали под ультразвуковой навигацией.

Стадирование заболевания проводили по результатам клинко-инструментального обследования с применением 8-й редакции классификации TNM Союза по международному противораковому контролю (Union for International Cancer Control, UICC) [289]. Окончательную патоморфологическую стадию заболевания (pTNM) устанавливали после хирургического этапа лечения и проведения гистологического исследования удаленного операционного материала (сектор МЖ или МЖ с опухолью, подмышечная клетчатка с ЛУ или

выделенные ЛУ при проведении БСЛУ, гистологическая верификация СЛУ проводилась по данным срочного гистологического исследования и в плановом порядке).

Согласно российским клиническим рекомендациям «Рак молочной железы» и «Золотому стандарту профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных раком молочной железы», к раннему (первично-операбельному) РМЖ отнесены формы, которые не распространяются за пределы МЖ или подмышечных ЛУ, включает 0 (рак *in situ*), I, ПА-В и ПА (T3N1M0) стадии [13,17].

В соответствии с современными рекомендациями и межлабораторной вариабельностью значений Ki-67 в качестве порогового уровня высокой пролиферативной активности в настоящем исследовании (по данным отделения онкопатологии НМИЦ «АГиП им. академика В.И.Кулакова» Минздрава России) условно принята граница для Ki-67 на уровне 20% [66].

Оценка биологических подтипов РМЖ учитывала следующие критерии [17,72,298]:

1. Люминальный А: HR+, отсутствие гиперэкспрессии HER2, высокая/умеренная степень злокачественности (G1–G2), индекс пролиферации Ki-67<20%.
2. Люминальный В (HER2-негативный): гормонопозитивные опухоли, без гиперэкспрессии HER2, высокая пролиферативная активность (Ki-67>20%) и/или низкая степень злокачественности опухоли (G3).
3. Люминальный В (HER2-позитивный): наличие ER и/или PR, гиперэкспрессия HER2; показатель Ki-67 может быть любым.
4. Нелюминальный HER2-позитивный: отсутствие гормональных рецепторов HR-, гиперэкспрессия HER2.
5. Трижды-негативный: гормононегативные опухоли, отсутствие рецепторов гормонов и экспрессии HER2.

Химиотерапия у пациентов 2 группы проводилась в неоадьювантном режиме по общепринятым схемам системной лекарственной химиотерапии, согласно клиническим рекомендациям «Рак молочной железы» [17].

-АС+Т– n=28 (36,4%) – доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/ м² в/в, еженедельно - 12 введений.

-АС+ТС– n=27 (35,1%) – доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 2 или 3 недели, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 недели+ карбоплатин АУС6 в/в 1 раз в 3 недели- 4 цикла.

-АС+ТН – n=4 (5,2%) – доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 2 недели, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно - 12 введений.

-ТСНР – n=18 (23,3%) – доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + карбоплатин АУС6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 6 циклов.

2.2 Методы обследования и протоколы исследования

2.2.1 Протокол мультипараметрического ультразвукового исследования молочной железы и регионарных лимфатических узлов

Мультипараметрическое УЗИ проводили на ультразвуковом сканере Resona 7 и 9 (Mindray, КНР), линейный датчик L1 4-5 WU (рисунок 2).

В серошкальном режиме анализировались структуры МЖ: толщина кожи, соотношение фиброгландулярной и жировой ткани, листки расщепленной фасции, выраженность связок Купера, размер млечных протоков, наличие включений. Выявленные объемные образования МЖ в В-режиме оценивали по классификации BI-RADS с учетом критериев: сторона и локализация по

квадрантам МЖ, мультифокальность/ мультицентричность, размеры, форма, границы, контуры, внутренняя эхоструктура, однородность, наличие включений, оценка кровотока в режиме ЦДК и режиме медленного кровотока.

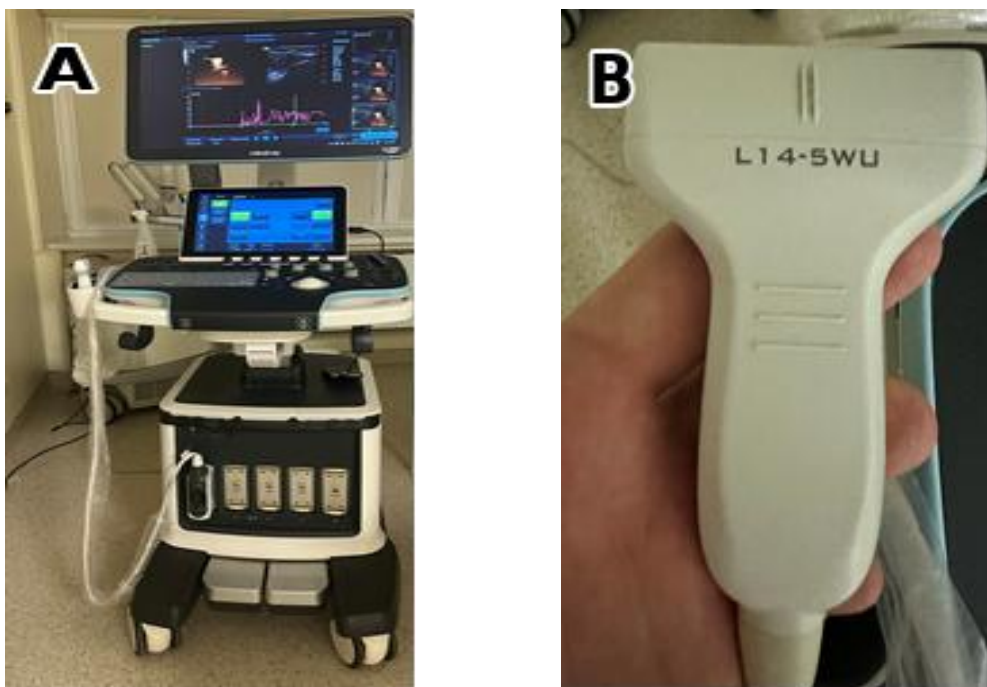


Рисунок 2 – Фото. А – ультразвуковой сканер Resona 9 (Mindray, КНР),
В – линейный датчик L1 4-5 WU

Проводилась компрессионная эластография, при которой анализировалось наличие и интенсивность цветовых паттернов в структуре узла и перитуморальных тканях, площадь окрашивания; степень дифференцировки окрашивания в сравнении с перифокальными тканями с последующим отнесением выявленных изменений по 5-балльной шкале эластичности strain-эластографии МЖ – Tsukuba (Itoh–Ueno), которая основана на паттернах распределения деформации/жесткости внутри образования на эластограмме [7].

Осмотр зон лимфооттока проводили согласно консенсусным заключениям RTOG/ESTRO по зонально-уровневому делению регионарных ЛУ [129]: подмышечные уровни (по отношению к малой грудной мышце: латеральнее

наружного края – I уровень, ретропекторальный – II уровень, медиальное внутреннее края мышцы (апикальные, подключичные) – III уровень); надключичные ЛУ и внутригрудные (парастернальные) ЛУ (рисунок 3).

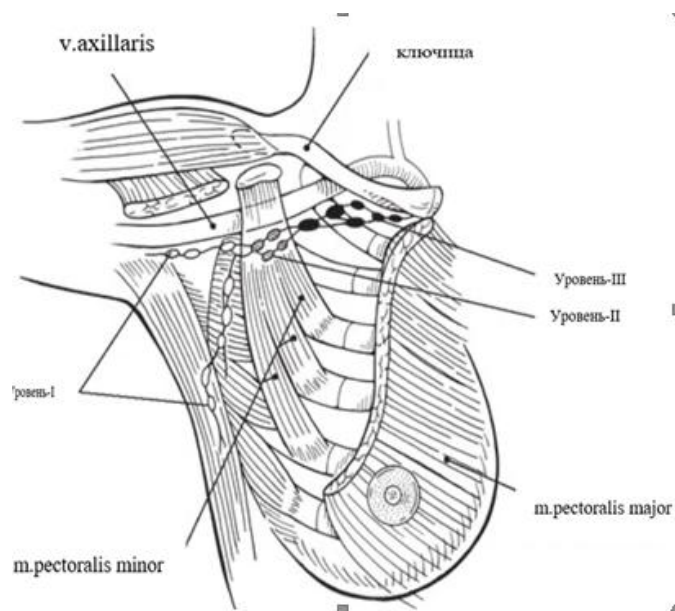


Рисунок 3 – Схематичное изображение анатомических уровней аксиллярных лимфатических узлов (I–III)

В серошкальном режиме проводили анализ ультразвуковых характеристик выявленных ЛУ: форма, продольный и поперечный (передне-задний) размер, их соотношение, дифференцировка кортикального и мозгового слоя, размер и равномерность кортекса, характер патологических включений в структуре (гиперэхогенные, анэхогенные); в режиме ЦДК – характер кровотока (хилусный/нехилусный) (рисунок 4). Полученные данные стратифицировались по наиболее актуальной современной классификации LN-RADS, которая по дизайну сопоставима с отечественным проектом классификации изменений ультразвуковых признаков поверхностно- расположенных ЛУ, включающей 6 уровней: нормальные/неизмененные ЛУ; вероятно, доброкачественные

изменения ЛУ; сомнительный/неопределенный характер изменений ЛУ; подозрительный характер изменений ЛУ; высокоподозрительный характер изменений ЛУ; морфологически подтвержденный злокачественный характер изменений ЛУ [40].

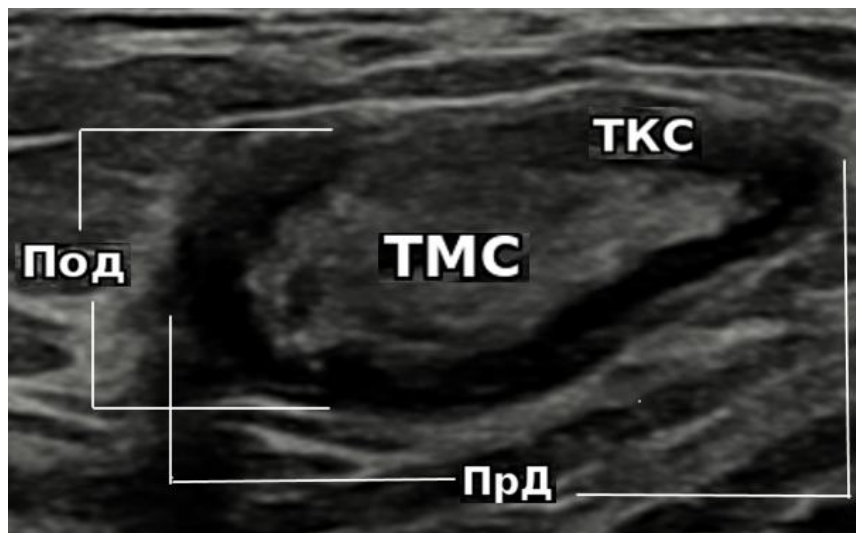


Рисунок 4 – Схематическое изображение строения ЛУ для измерения и оценки изменений по данным УЗИ и классификации LN-RADS.

Под– поперечный диаметр, ПрД– продольный диаметр, ТКС- толщина коркового слоя, ТМС-толщина мозгового слоя

- LN-RADS 1 (норма): ЛУ не увеличен; овальной формы (отношение длинной оси к короткой оси $D/K > 2$); кортекс ровный ≤ 3 мм; сохранен эхогенный хилус; структура однородная, без включений, анэхогенных участков, без очагового утолщения кортекса; кровоток без патологических признаков.
- LN-RADS 2 (жировое перерождение): возможное увеличение размеров; кортекс ≤ 3 мм; выраженные ворота повышенной эхогенности (жировое перерождение) без ограничений по размеру; без структурных включений и зон некроза, нет фокальных зон утолщения кортекса; без признаков патологической васкуляризации.
- LN-RADS 3 (реактивный): кортекс > 3 мм, возможна умеренная неровность и увеличение размера, без очагового утолщения; форма сохранена ($D/K > 2$),

ворота/мозговое вещество сохранены; без включений и зон некроза; кровоток преимущественно воротный (без периферического); при отсутствии онкологического/гематологического анамнеза.

- LN-RADS 4 (подозрение на злокачественные изменения): ЛУ не укладывается в признаки LN-RADS 1–3 или есть клинико-радиологические факторы риска (опухоль в зоне лимфоколлектора, подозрение на онкологическое/системное гематологическое заболевание).

4a (низкий риск): размеры могут быть не изменены; кортекс > 3 мм с умеренной неровностью, чаще локальное ограниченное утолщение кортекса.

4b (высокий риск): кортекс > 4 мм с выраженной неоднородностью, чаще фокальное выраженное утолщение кортекса, вплоть до исчезновения ворот; округлая форма ($D/K \leq 2$); гипо-/анэхогенность; патологические включения; периферический/диффузный кровоток; нечеткие контуры.

- LN-RADS 5 (злокачественный): увеличение и выраженные признаки малигнизации: кортекс > 6 мм, отсутствие ворот, выраженные фокальные изменения кортекса, округлая форма ($D/K \leq 2$), гипо-/анэхогенность, микрокальцификаты/анэхогенные включения, периферическая/диффузная васкуляризация, нечеткие контуры или экстранодальная инвазия.

2.2.2 Протокол детекции СЛУ с применением радиофармпрепарата

Дизайн исследования, посвященный детекции СЛУ с интрадермальным введением УЗКП, включал в себя проведение двойной маркировки (трассировки) СЛУ с применением УЗКП и РФП (которая считается «золотым стандартом»). В Центре применяется однодневный протокол с РФП, в качестве которого используется коллоид, меченного ^{99m}Tc -«Технефит ^{99m}Tc » (производства ООО «Диамед», Москва), диаметр частиц 200 - 1000 нм. Препарат готовили на основе стандартного набора «Технефит ^{99m}Tc » и элюата ^{99m}Tc из генератора технеция-

^{99m}Tc (ГТ-5К); период полураспада – до 6 часов; при распаде испускаются гамма-кванты с энергией 140 КэВ и выходом 90%. Готовый раствор меченого коллоида РФП (60–120 МБк) вводили параареолярно внутрикожно в 4 равноудаленные точки за 3–5 часов до операции. Для интраоперационной идентификации СЛУ применяли портативный гамма-детектор «GAMMA-FINDERII» (W.O.M., ФРГ), обеспечивающий определение локализации источника гамма-излучения и оценку распределения радионуклида в тканях пациента.

В качестве сигнального расценивали лимфоузел/лимфоузлы с максимальной активностью (интенсивностью аккумуляции РФП) среди всех ЛУ, обнаруженных гамма-детектором. Зарегистрированная интенсивность излучения отображалась звуковым сигналом и числовыми показателями (cps – импульсы в секунду, имп/с). Максимальная интенсивность звукового сигнала и цифровые данные на дисплее указывают на повышенный уровень гамма-излучения от ЛУ, что свидетельствовало об аккумуляции РФП. Оценивалось совпадение зоны окрашивания красителем и зоны с максимальным накоплением РФП. Конкордантностью методик двойной трассировки СЛУ считались случаи, когда зона с синим окрашиванием (полученная при маркировке индигокармином на этапе детекции, биопсии и маркировки СЛУ с применением УЗКП) совпадала с зоной максимальной аккумуляции РФП. После удаления клетчатки, содержащей СЛУ, выполняли повторную интраоперационную радиометрию ex-vivo гамма-зондом, рассчитывали уровень аккумуляции радиоколлоида в проекции СЛУ относительно места инъекции (в %). Для контроля полноты удаления ЛУ, аккумулирующих радиоколлоид, выполняли повторное сканирование зоны регионарного лимфатического коллектора; в случае получения сигнала от других ЛУ их также удаляли (рисунок 5). Материал направляли на срочное гистологическое исследование. В ходе выполнения БСЛУ, при выявлении пальпаторно измененных ЛУ (плотная консистенция), выполнялось их удаление, соответствующая маркировка и направление на гистологическое исследование.

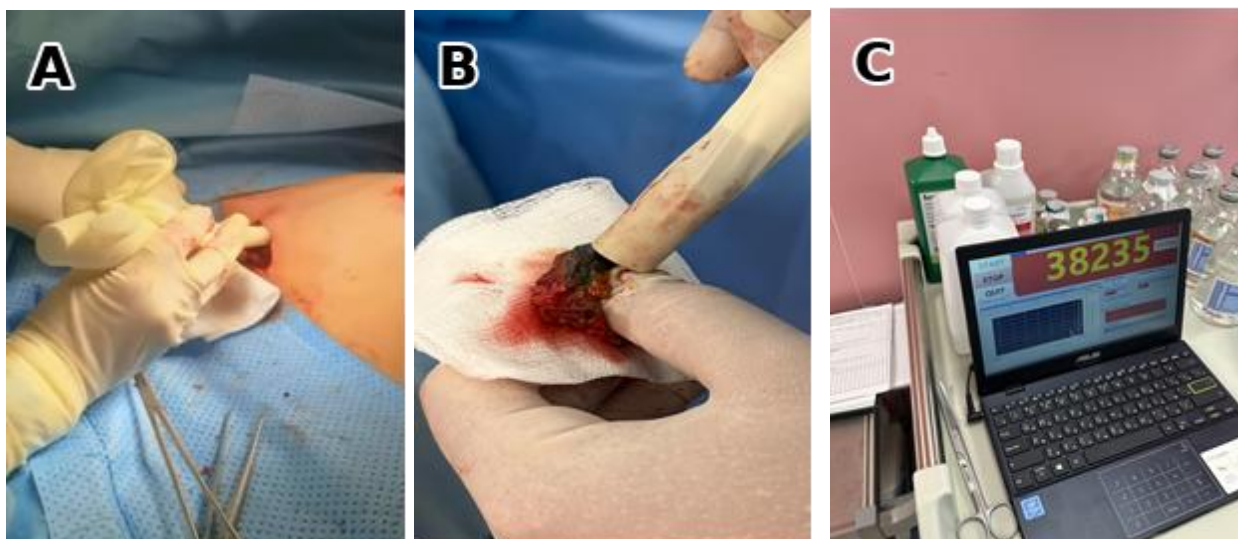


Рисунок 5 – Интраоперационные фотографии. А– поиск СЛУ в подмышечной клетчатке портативным гамма-детектором,
 В – определение максимального уровня накопления РФП (звуковой сигнал и количественное отображение имп./с) в удаленном ЛУ с использованием портативного гамма-детектора ex-vivo
 С– цифровые данные на мониторе (имп./с), указывающие на повышенный уровень гамма-излучения от ЛУ (накопление РФП)

2.2.3 Протокол детекции СЛУ с применением УЗКП

Разработка и рутинизация исследования с интрадермальным применением УЗКП проводилась поэтапно: выявление (детекции СЛУ) с применением УЗКП Соновью; верификация (проведение ТАБ и ТБ с целью получения материала для цитологического и гистологического исследования); маркировка выявленного СЛУ (паранодальной клетчатки) с использованием красителя – раствор индигокармина. Весь процесс при скоординированной и согласованной работе медицинской команды занимал в среднем 7-10 минут (за исключением случаев с длительным накоплением и идентификацией УЗКП).

Этап детекции СЛУ проводился в условиях перевязочной на ультразвуковом сканере Resona-9 (Mindray, КНР) с опцией «contrast», линейный датчик L1 4-5

WU с применением УЗКП Соновью (серы гексафторид): лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций (8 мкл/мл после восстановления)– BraccoSwiss, SA, Швейцария, разрешенным к применению на территории РФ «Решением о государственной регистрации лекарственного препарата Соновью №20-2-404006/Р/РЛП-У от 05.08.2013 г. Министерством здравоохранения РФ», приготовление которого выполняли *ex tempore* согласно инструкции путем добавления к лиофилизату гексафторида серы 5,0 мл физиологического раствора (из набора к препарату).

Проводили дробное, последовательное введение приготовленного раствора УЗКП параареолярно внутрикожно в 4 точки (3,6,9,12 часов условного циферблата) по 0,25 мл, создавая внутрикожное депо раствора УЗКП (рисунок 6 А, В).

С целью снижения разрушения микропузырьков УЗКП в настройках УЗ-сканера уменьшали механический индекс до значений $MI=0,1-0,4$. Проводилось сканирование ареолярной зоны и выявление зон депонирования в виде области с диффузным контрастированием, не выходящим за пределы подкожной клетчатки, затем датчик продвигали латеральнее в наружных квадрантах МЖ по ходу лимфатических сосудов, визуализируя контрастированные трубчатые структуры (вариабельность в количестве и диаметре), поиск интрамаммарных ЛУ с признаками контрастирования (рисунок 6 С).

Визуализацию и детекцию подмышечных ЛУ начинали с нижней группы (уровень ЛУ Зоргиуса), продвигая датчик в каудальном направлении до момента появления в аксиллярной области округлой или овальной контрастированной структуры (СЛУ), поиск дополнительных контрастированных СЛУ продолжали в течение 20–30 секунд.

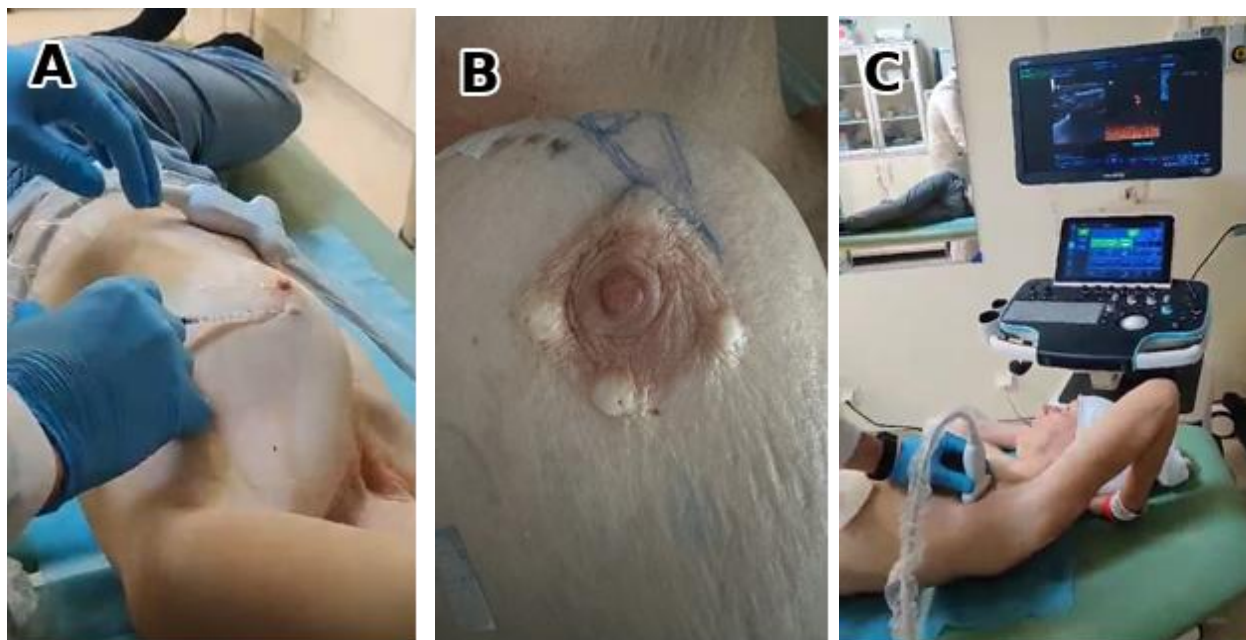


Рисунок 6 – Фото. А– момент введения раствора УЗКП (0,25 мл) параареолярно в точке на 12 ч. условного циферблата, создание папулы (депо контраста), В– окончательный вид – раствор с УЗКП введен в 4 равноудаленные точки по окружности ареолы (папулы с депо контрастного препарата), С – момент поиска СЛУ в аксиллярной области (нижняя группа I уровня аксиллярных ЛУ) с получением изображения на мониторе УЗ-сканера в виде контрастированной структуры овальной формы

Проводили сопоставление контрастированного СЛУ или линейных трубчатых структур (лимфатические протоки) с нативным изображением в серошкальном режиме на соседнем окне экрана (выявление ультразвуковых структур ЛУ) (рисунок 7).

На основании вышеописанных методологических приемов был разработан и внедрен в клиническую практику способ детекции СЛУ у больных РМЖ с применением УЗКП (Патент №2813026 «Способ проведения поиска сигнальных лимфоузлов при раке молочной железы с применением ультразвуковой визуализации и внутрикожного параареолярного введения эхоконтрастного препарата «Соновью» от. 06.02.2024).

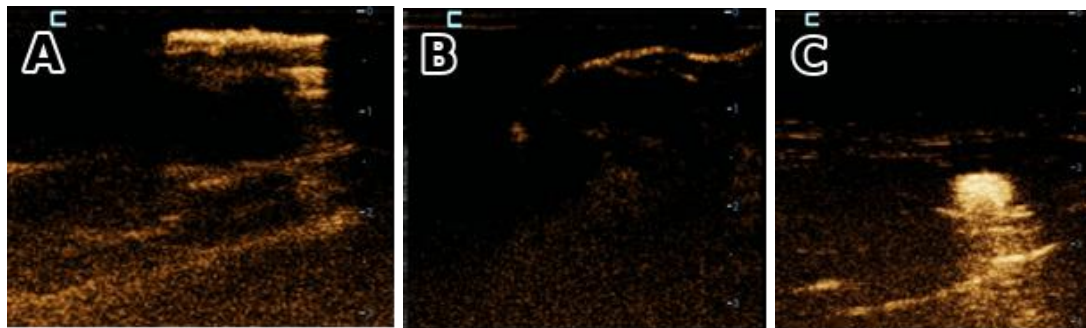


Рисунок 7 – Эхограммы. А – субдермальное депо УЗКП, В – контрастированный лимфатический проток к толще МЖ в направлении аксиллярной области, С – в центральной части визуализируется СЛУ с признаками равномерного гиперконтрастирования на 37 секунде исследования

2.2.4 Методологические аспекты проведения МИ-БСЛУ и маркировки СЛУ

Не изменяя положения датчика при условии удовлетворительной визуализации выявленного СЛУ (на экранах «contrast» и нативного изображения в В-режиме) и оптимальной траектории хода иглы проводили инфильтрационную анестезию кожи и клетчатки подмышечной области раствором анестетика (раствор Лидокаина 2% 2,0 мл). ТАБ начинали с внутрикожного введения иглы по короткому ребру ультразвукового датчика с продвижением в подкожно-жировой клетчатке под постоянной ультразвуковым контролем хода иглы до момента подведения к капсуле ЛУ и прохождения конца иглы в гипоехогенные части ЛУ (кортекс), создавая отрицательное давление в шприце путем натяжения поршня шприца, выполняли движения концом иглы в передне-заднем направлении с амплитудой движений 5-15 мм, проводя набор материала для цитологического исследования (до появления в канюле иглы). Полученный материал наносили на предметные стекла, готовили тонкие мазки между стеклами, иглу промывали буферизированным раствором формалина и

направляли на цитологическое исследование (классическая и жидкостная цитология).

ТБ ЛУ выполняли с использованием многоразового пружинного биопсийного “пистолета” для ТБ Magnum (BD/Bard) и коаксиальной иглы-проводника 14G. Под ультразвуковой навигацией, без предварительного разреза кожи, производится прокол кожи иглой с продвижением по направлению к ЛУ. После подведения иглы к капсуле ЛУ по траектории, проходящей по кортикальной зоне, проводили выстрел на заданную длину (чаще 22 мм), процедуру повторяли не менее трех раз. Полученные образцы тканей помещали в буферизированный раствор формалина и направляли на гистологическое исследование (рисунок 8).

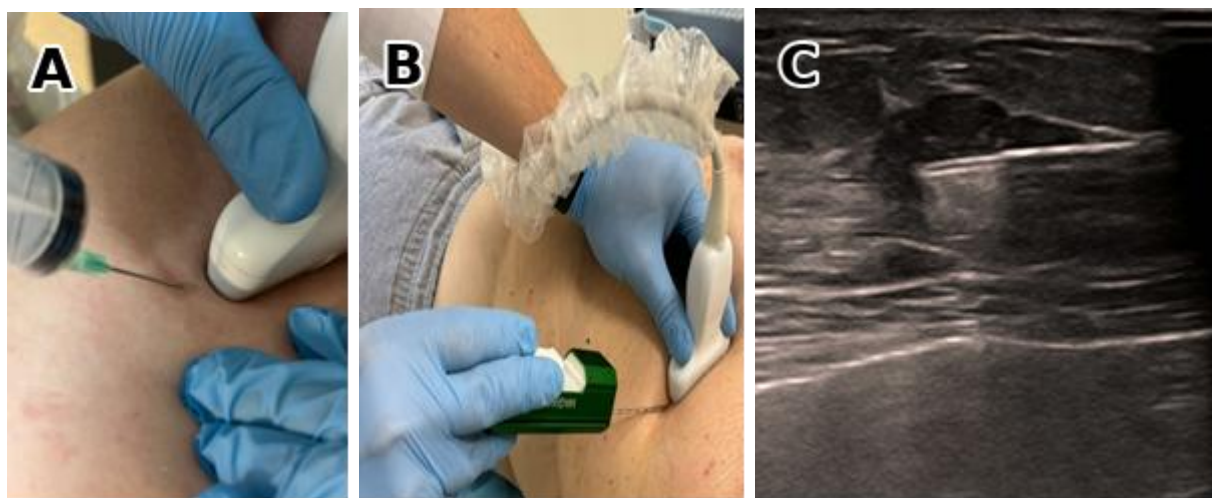


Рисунок 8 – А – Фото. Момент проведения ТАБ СЛУ (игла 21G), введение иглы в кожу аксиллярной области по короткому краю ребра датчика с продвижением иглы в направлении ЛУ. В – Фото. Момент проведения трепан-биопсии СЛУ, введение иглы 14G в кожу с продвижением до структур ЛУ под ультразвуковым контролем; С – Эхограмма. Коаксиальная игла 14G визуализируется в виде гиперэхогенной линейной структуры в кортикальном слое ЛУ после «выстрела» системой «пистолет-игла»

На основании вышеописанных методологических приемов был разработан и внедрен способ проведения предоперационной биопсии сигнального

лимфатического узла у больных раком молочной железы (патент №2860638; опубл. 21.04.2026).

Для быстрого поиска СЛУ в операционной ране на хирургическом этапе и сопоставления с ЛУ, максимально накапливающим РФП, проводилась предоперационная маркировка ЛУ (паранодальной клетчатки) красящим веществом индиготиндисульфонатом натрия (Индигокармин, раствор для инъекций 4 мг/мл) в объеме 0,15 мл. Введение иглы осуществлялось в той же точке доступа, что и при предыдущих манипуляциях (анестезия и биопсии). Продвижение иглы осуществлялось в подмышечной клетчатке под ультразвуковым контролем; конец иглы устанавливался около капсулы ЛУ, не проникая в его структуру. Пациентку предупреждали о кратковременных дискомфортных ощущениях и выполняли инъекцию раствора, после чего шприц с иглой извлекали (рисунок 9). После окончания манипуляций проводили опрос пациентки по жалобам, выполнялось повторное ультразвуковое и физикальное исследование аксиллярной области для исключения осложнений, накладывали тугую асептическую повязку.

На основании вышеописанных методологических приемов был внедрен в клиническую практику способ предоперационной маркировки СЛУ (Патент №2853745 «Способ предоперационной маркировки сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы с использованием препарата Индигокармин»).

Для оценки осложнений в ходе выполнения и после проведения малоинвазивных манипуляций (биопсия, маркировка ЛУ) выбрана классификация осложнений CIRSE для интервенционных (малоинвазивных) процедур (пересмотр 2025 г.), которая проводит корреляцию тяжести события (осложнения) с необходимостью и видом дополнительных вмешательств или лечения, необходимостью госпитализации и наличием последствий.

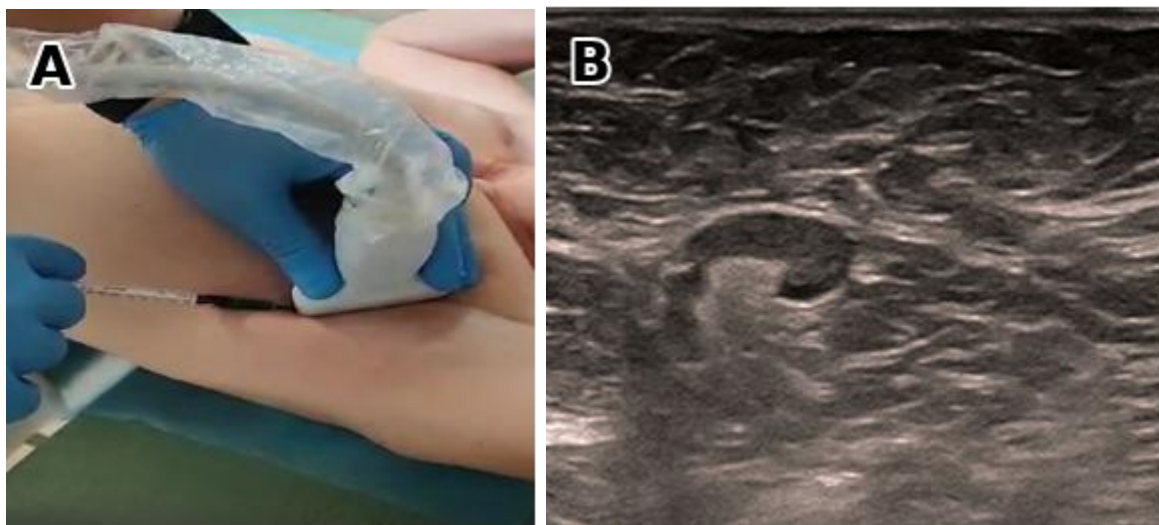


Рисунок 9 – А (фото) – момент введения раствора индигокармина (0,15 мл) в паранодальную клетчатку СЛУ, выявленного методикой КУЗИ; В (эхограмма) – ультразвуковая картина аксиллярной области после проведения биопсии и маркировки СЛУ раствором красителя, ткани без ультразвуковых признаков кровотечения

Grade 1a соответствует осложнению, купированному в ходе процедуры без необходимости дополнительной терапии, без последствий и без отклонения от обычного течения; например, небольшое кровотечение, остановленное компрессией, и подкожная гематома, не требующая лечения. Grade 1b (введен в модифицированной версии классификации) – осложнение устранено немедленно, однако повлияло на итоги процедуры, например, потребовало ее прекращения или привело к невозможности получения диагностического материала. Grade 2 подразумевает необходимость непланового продленного наблюдения или госпитализации менее 48 часов без дополнительной терапии и без последствий; например, наблюдение из-за выраженного болевого синдрома, подозрения на гематому при стабильном состоянии пациента. Grade 3 соответствует ситуациям, требующим дополнительной терапии и/или госпитализации более 48 часов при отсутствии стойких последствий; в модифицированной версии Grade 3 подразделяются на 3a/3b в зависимости от длительности пребывания в стационаре. Типичные примеры включают

антибиотикотерапию при инфекционном осложнении и лечение клинически значимой гематомы (инфузионная терапия, гемотрансфузия и/или дренирование по показаниям). Grade 4–5 характеризуется наличием последствий после выписки – от легких/умеренных до тяжелых, влияющих на повседневную активность; при проведении биопсии возможна неврологическая симптоматика при травме нерва, что зависит от локализации лимфатического узла или пневмоторакс. Grade 6 соответствует летальному исходу.

2.2.5 Протокол ультразвукового контрастирования с внутривенным введением УЗКП

В группу для проведения исследования с внутривенным применением УЗКП было включено 105 пациенток инвазивным РМЖ. Исследование проводилось на ультразвуковой системе Resona-7 (Mindray, КНР) с опцией «contrast». Перед началом исследования выполняли приготовление *ex tempore* суспензии микропузырьков гексафторида серы «Соновью» путем добавления к лиофилизату физиологического раствора натрия хлорида в объеме 5,0 мл (концентрация препарата после восстановления 8 мкл/мл), для проведения одного исследования требовалось 2,4 мл приготовленного раствора.

После катетеризации локтевой вены выполнялась визуализация патологического образования МЖ с фиксацией изображения в центральной части экрана. Выполнялось болюсное введение 2,4 мл раствора в периферический катетер, одновременно запускали таймер и запись видеопетли на ультразвуковом сканере. Исследование проводили до полного прекращения контрастирования в узловом образовании (не более 3 минут). После завершения исследования оценивались жалобы и общее состояние пациентки; при удовлетворительном состоянии и отсутствии неблагоприятных реакций и осложнений исследование считалось законченным.

Постобработку изображений и видео-петли выполняли с целью комплексной оценки опухолевой перфузии и микроциркуляции при ультразвуковом контрастировании. Анализ качественных признаков позволял описать пространственные характеристики контрастирования (однородность/гетерогенность, особенности распределения интратуморального УЗКП, наличие дефектов перфузии, особенности поступления и вымывания УЗКП перитуморальными тканями), отражающие ангиоархитектонику при неоангиогенезе и внутриопухолевую гетерогенность. Количественный анализ по кривым «время-интенсивность» обеспечивал объективизацию кинетики накопления и вымывания контрастного препарата, повышая воспроизводимость методики КУЗИ. Интеграция качественных и количественных параметров способствует повышению информативности оценки контрастного усиления, а также формирует базу для статистической проверки диагностических и прогностических моделей.

При анализе качественных характеристик контрастирования учитывались следующие характеристики:

1. Характер распределения контрастного препарата в УО:
 - однородное (диффузное равномерное усиление);
 - неоднородное/гетерогенное (наличие в пределах одного УО нескольких участков различной интенсивности накопления).
2. Интенсивность накопления (в сравнении с окружающими тканями в момент максимального контрастирования):
 - гиперконтрастное усиление – накопление УЗКП УО интенсивнее окружающей паренхимы;
 - изоконтрастное усиление – уровень накопления УЗКП в УО и окружающих тканях сопоставим;
 - гипоконтрастное – накопление УЗКП перитуморальными тканями выраженнее, чем в УО.

3. Четкость границ и контуров УО при контрастировании:
 - четкие (граница между узловым образованием и паренхимой прослеживается на всем протяжении);
 - нечеткие (дифференцировка границы УО и перитуморальных тканей затруднена из-за ее прерывистости).
4. Скорость нарастания контрастного усиления (wash-in):
 - быстрое накопление (поступление УЗКП в УО происходит быстро после внутривенного введения и до контрастирования перитуморальных тканей);
 - синхронное накопление (скорость усиления в УО сопоставима со скоростью усиления в окружающей паренхиме);
 - медленное накопление (перитуморальные ткани контрастируются раньше/быстрее, чем УО).
5. Скорость снижения контрастного усиления (wash-out):
 - быстрое вымывание (ультразвуковые сигналы от микропузырьков в УО исчезают раньше, чем в окружающей паренхиме);
 - сопоставимое вымывание (скорость снижения контрастирования в УО близка к окружающей паренхиме);
 - медленное вымывание (сигналы от УЗКП в УО сохраняются после исчезновения контрастирования перитуморальных тканей).
6. Соотношение размеров УО в В-режиме и при КУУЗИ (оценка переднезаднего и продольного размеров в обоих режимах):
 - размеры УО при КУЗИ больше, чем в В-режиме;
 - размеры сопоставимы;
 - размеры УО при КУЗИ меньше, чем в В-режиме.
7. Наличие дефектов перфузии:
 - дефекты перфузии присутствуют (стойкие зоны отсутствия ультразвукового сигнала при одновременном контрастировании других участков УО);
 - дефекты перфузии отсутствуют.

8. Наличие перитуморальных сосудов:

- перитуморальные сосуды выявляются (регистрация сигналов от УЗКП в сосудах перитуморальных тканей на расстоянии ≤ 5 мм от визуализируемого края УО);
- отсутствие сигналов от перитуморальных сосудов.

Количественные параметры отражающие характеристики кровотока (перфузии) – wash-in/out в опухоли и окружающих тканях, основывались на определении соотношения времени и интенсивности сигнала от УЗКП. Количественные параметры перфузии определялись автоматически программой ультразвуковой системы Resona-7, с выделением зоны интереса (ROI) в центре опухолевого узла и в перитуморальной зоне. ТИС строился автоматически и отображался графически и в цифровых таблицах (рисунок 10).

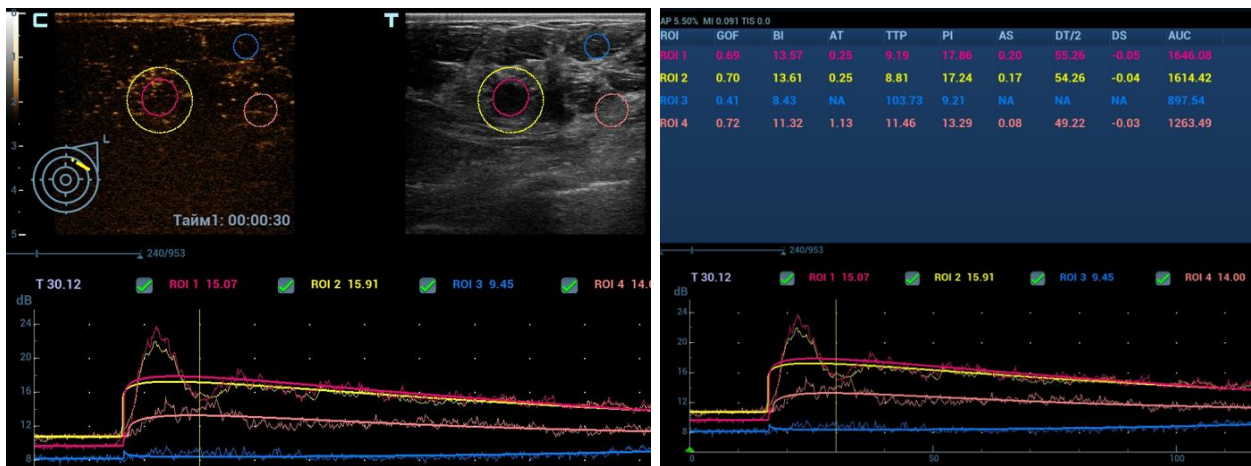


Рисунок 10 – Фото экрана. Примеры автоматического построения ТИС-кривых и количественных параметров с применением программного обеспечения ультразвукового сканера Resona-7 (Mindray, КНР) в зависимости от локализации и размера зоны интереса (ROI), выбранного для анализа. Пациентка, 54 лет, инвазивный РМЖ T1cN0M0, ТИС-кривая характеризуется быстрой скоростью накопления УЗКП, высокой интенсивностью контрастирования и средними показателями wash-out

Количественные параметры, влияющие на построение кривой «время-интенсивность»: коэффициент соответствия (Goodness of Fit, GOF; 1 – полное

соответствие аппроксимированной кривой исходным данным); интенсивность фона (Base Intensity, BI) – уровень ультразвукового сигнала при отсутствии контрастирования; время появления УЗКП (Arrival Time, AT, с) – начало нарастания сигнала; наклон при подъеме (Ascending Slope, AS, дБ/с) – скорость контрастирования в фазу wash-in (наклон участка между началом поступления контрастного препарата и максимумом); время достижения максимума (Time to Peak, TTP, с) – интервал с момента поступления УЗКП в УО до максимального усиления; максимум интенсивности (Peak Intensity, PI, дБ) – наибольшее значение контрастного усиления; время полувыведения (DT/2, с) – период снижения интенсивности до 50% от PI; наклон при снижении (Descending Slope, DS, дБ/с) – признак вымывания УЗКП – wash-out (наклон нисходящего участка кривой), а также площадь под кривой (Area Under the Curve, AUC, дБ/с) – отражает интегральную «нагрузку» контрастирования по зависимости «время–интенсивность» (рисунок 11).

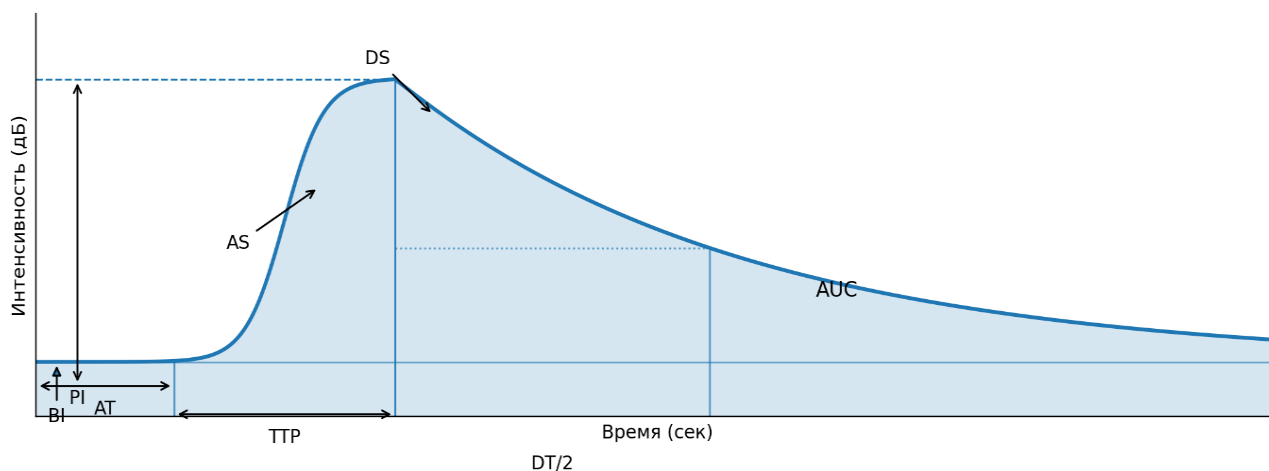


Рисунок 11 – Графическое представление количественных показателей контрастирования в координатной системе кривой «время-интенсивность» (TIC)

2.2.6 Протоколы предоперационной верификации СЛУ, выявленного методикой КУЗИ

Для проведения цитологического исследования направлялись пунктаты ЛУ, полученные путем ТАБ на этапе проведения МИ-БСЛУ. Цитологическое исследование выполнялось двумя подходами: традиционная методика с сухой фиксацией мазков на предметном стекле и последующим окрашиванием азур-эозином и с применением жидкостной цитологии – с пробоподготовкой на системе CellPrep и окрашиванием по Папаниколау. Микроскопию проводил врач-цитолог (стаж более 10 лет) на светооптическом микроскопе Leica DM3000 при увеличениях $\times 100$ – $\times 1000$. Морфологическую картину оценивали с учетом общепринятых диагностических критериев, описанных в литературе (рисунок 12).

Заключение формировали в соответствии с системой отчетности для цитопатологии лимфатических узлов, селезенки и тимуса (WHO Reporting System for lymph node, spleen, and thymus cytopathology, 2024). При выявлении клеток с признаками злокачественности материал относили к категории V – «Злокачественные изменения» (Category V, Malignant).

Исследование материала, полученного на этапе МИ-БСЛУ и ЛУ, удаленных интраоперационно, проводили в плановом порядке. Все препараты фиксировались 10% раствором формалина и в дальнейшем послеоперационное гистологическое исследование проводилось на парафиновых блоках с окраской материала гематоксилином и эозином. На заключительном этапе выполняли ультрастадирование для выявления микрометастазов и ИОК, могут быть не выявлены при стандартном исследовании.

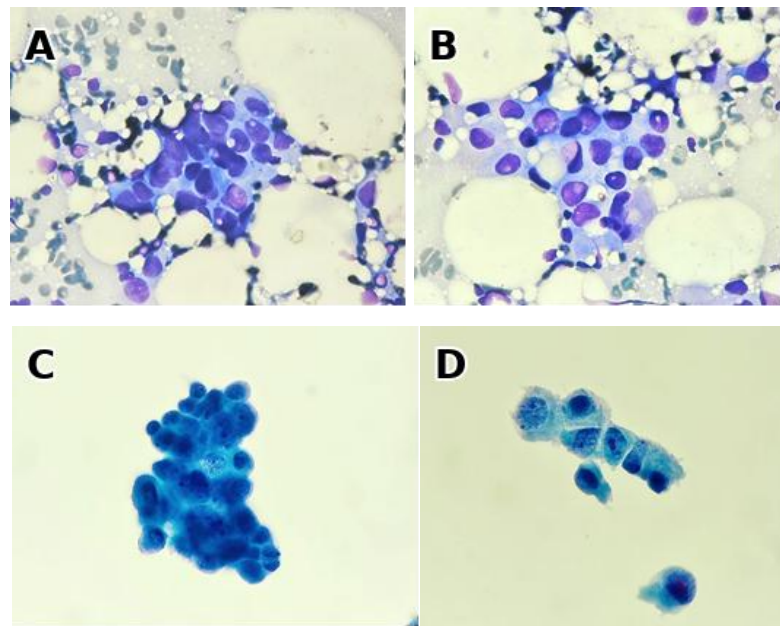


Рисунок 12 – Микрофотографии цитологических препаратов, материал получен методом ТАБ ЛУ при проведении МИ-БСЛУ. А, В – препараты классической цитологии (окрашивание азур-эозином, $\times 1000$; С, D – жидкостный цитологический препарат (технология CellPrep)

Интраоперационное («срочное») гистологическое исследование удаленных СЛУ выполняли с использованием свежемороженых срезов (рассечение ЛУ через центральную часть) (рисунок 13).

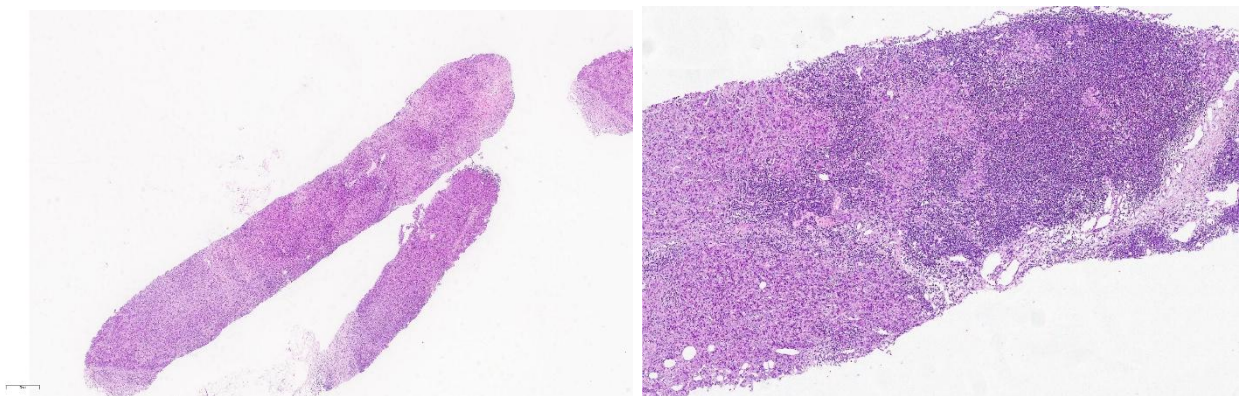


Рисунок 13 – Микрофотография гистологического препарата, полученного путем трепан-биопсии СЛУ при проведении МИ-БСЛУ

2.3 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики в зависимости от типа и распределения данных. Количественные данные описывали с использованием среднего значения и стандарта отклонения ($M \pm \sigma$) или медианы с межквартильным размахом ($Me [Q1; Q3]$). Нормальность распределения проверяли визуальным анализом и с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Качественные переменные представлены абсолютными и относительными частотами с расчетом 95% доверительных интервалов (95%ДИ). Для сравнения независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента при нормальном распределении или непараметрический критерий Манна–Уитни при отклонении от нормальности, парный t-критерий или критерий Вилкоксона (связанные выборки), а также критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера при анализе частот; критический уровень значимости во всех тестах принимали $p=0,05$.

Диагностическую эффективность методов и прогностических моделей оценивали по показателям чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной прогностической ценности с 95% доверительными интервалами. Пороговые характеристики определяли методом ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC); оптимальный порог классификации устанавливали по индексу Юдена, дополнительно рассматривая режимы, ориентированные на максимизацию чувствительности или специфичности в зависимости от поставленной клинической задачи. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.

Построение прогностической модели риска метастатического поражения СЛУ осуществляли с использованием логистической регрессии для бинарного

исхода (СЛУ+/-). В модель включали качественный признак паттерна контрастирования (k, I–VI) и количественные КУЗИ-параметры (PKI, RT, FT), предварительно стандартизированные (z-преобразование); оценивали отношения шансов с 95% доверительными интервалами. Калибровку модели характеризовали по показателю Бриера и результатам внутренней валидации (k-кратная стратифицированная перекрестная проверка) с построением калибровочных графиков. Клиническую полезность модели анализировали методом Decision Curve Analysis с расчетом чистой клинической пользы в диапазоне клинически значимых порогов вероятности. Индивидуальные результаты представляли в виде предсказанной вероятности $p=P(\text{СЛУ}+)$, что позволяло использовать единый порог для стратификации риска и выбора объема хирургического вмешательства.

ГЛАВА 3. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА АКСИЛЛЯРНОГО РЕСТАДИРОВАНИЯ (cN0→p/ypN+) У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).

Для решения поставленных задач исследования выполнен ретроспективный анализ клинических наблюдений 608 пациенток с первично-операбельным РМЖ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2019 по 2024 год. В исследование были включены больные РМЖ стадий cT1-3N0, которым на первом этапе лечения проведено радикальное хирургическое лечение up-front (когорта 1, n= 490) или радикальная операции выполнена после проведения НАХТ (когорта 2, n= 118).

Клиническое стадирование опухолевого процесса проводилось после комплексного клинического и рентгенологического исследования (клинический осмотр, маммография, УЗИ МЖ и регионарных ЛУ, МРТ МЖ с контрастированием – по показаниям), для исключения отдаленных метастазов выполнялись рентгенография/ КТ органов грудной клетки с контрастом, УЗИ/ КТ брюшной полости и малого таза с контрастом, сцинтиграфия костей или ПЭТ-КТ). Всем пациенткам проводилась верификация опухоли с гистологическим и ИГХ-исследованием для оценки подтипа опухоли, при неопределенном результате определения HER2-статуса (HER2-2+) выполнялось генетическое исследование опухоли методом FISH (флуоресцентная гибридизация in situ) для выявления амплификации гена HER2. Следует отметить, что у всех женщин было исключено регионарное (cN0) и отдаленное (M0) метастазирование до выполнения операции или начала НАХТ.

Во всех случаях статус ЛУ перед операцией трактовался как cN0/ycN0, с целью регионарного стадирования всем больным выполнена БСЛУ, в случае метастатического поражения с ± АЛД.

Нами была проанализирована частота выявления метастазов в СЛУ и в дополнительно удаленных неСЛУ при АД, а также тип метастаза (макрометастазы, микрометастазы, ИОК). Кроме того, было проведено сравнение частоты поражения аксиллярных ЛУ при клинической стадии РМЖ cT1-3N0 при различных биологических подтипах у пациентов с операцией up-front и с хирургическим лечением после НАХТ.

3.1 Анализ когорты 1 (с операцией up-front)

3.1.1 Характеристика пациентов и опухолей, включенных в исследование

Средний возраст больных составил 55,5 лет (диапазон 27-87), доля больных до 40 лет – 12,6%, группы женщин в возрасте 41–50 лет, 51–60 лет и 61–70 лет была схожими – 24,5%, 22,4% и 28,2% соответственно. Поражение правой и левой МЖ встречалось с одинаковой частотой; в большинстве случаев опухоль локализовалась в верхне-наружном квадранте – 53,9% случаев (таблица 1).

После комплексного обследования в 48,9% случаев установлена клиническая стадия cT1N0M0 (n=240), в 27,4% случаев установлена стадия cT2N0; признаки мультицентричного роста были отмечены в 58 случаях (11,8%). Следует отметить, что в исследование также включены 18 больных с неинвазивным РМЖ (cTisN0), у которых по данным планового гистологического исследования подтвержден инвазивный РМЖ (pT1aN0).

Таблица 1 – Характеристика пациенток и опухолей, включенных в исследование (когорты 1 с операцией up-front)

Анализируемые факторы	Число больных n=490	%
Возраст		
Границы (средний возраст, годы)	55,5 (27-87)	
≤30	4	0,8
31-40	58	11,8
41-50	120	24,5
51-60	110	22,4

Продолжение таблицы

61-70	138	28,2
71-80	55	11,2
>80 лет	5	1,1
Сторона поражения		
Правая молочная железа	249	50,8
Левая молочная железа	241	49,2
Локализация опухоли в МЖ		
Верхне- наружный квадрант	264	53,9
Верхне- внутренний квадрант	58	11,8
Нижне-внутренний квадрант	43	8,8
Нижне-наружный квадрант	79	16,1
Центральная зона	46	9,4
Клиническая стадия РМЖ		
cTisN0	18	3,7
cT1aN0	4	0,8
cT1bN0	90	18,4
cT1cN0	240	48,9
cT2N0	134	27,4
cT3N0	4	0,8
Мультицентричность		
Есть	58	11,8
Нет	432	88,2
Гистологический тип РМЖ		
Протоковый	218	44,5
Дольковый	72	14,7
Смешанный (протоково-дольковый)	102	20,8
Особые (редкие) типы	98	20,0
Степень злокачественности опухоли		
G1	111	22,7
G2	273	55,7
G3	106	21,6
Биологический подтип РМЖ (критерии RUSSCO)		
Люминальный А	178	36,3
Люминальный В HER2-негативный	233	47,6
Люминальный HER2-позитивный	32	6,5
Нелюминальный HER2-позитивный	12	2,4
Тройной негативный РМЖ	35	7,1
Индекс Ki-67, средний, границы	29,6% (1-99)	
Ki-67<20%	221	45,1
Ki-67>20%	269	54,9

Гистологический тип, степень злокачественности и молекулярный подтип опухоли (наличие рецепторов эстрогенов и прогестерона, экспрессия HER2, индекс пролиферации Ki-67) у каждой пациентки устанавливали на диагностическом этапе при анализе биопсийного материала опухоли, а также повторно при проведении планового гистологического исследования операционного материала. Как видно из представленных данных, частота выявления инвазивного протокового и долькового рака соответствовала 44,5% и 14,7% соответственно, смешанный (протоково-дольковый) рак определен в 20,8% случаев, редкие типы (медулярный, папиллярный, слизистый и другие) – в 20% случаев. По степени злокачественности в 55,7% случаев опухоли имели умеренную дифференцировку (G2); низкая (G1) и высокая (G3) степени злокачественности отмечены в 22,7% и 21,6% случаев соответственно. У всех пациенток на основании статуса рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2 и уровня индекса пролиферативной активности опухоли Ki-67 был установлен биологический подтип РМЖ. В когорте 1 преобладали пациентки с люминальным А (45,1%) и люминальным В HER2-негативным подтипом опухоли (54,9%), что согласуется с российскими клиническими рекомендациями по лечению раннего РМЖ о предпочтительном выполнении радикальной операции на первом этапе у пациентов с данным вариантами заболевания. Доля пациенток трижды-негативным и HER2-позитивным РМЖ клинических стадий cT1-3N0, которым выполнена операция на первом этапе, была низкой – всего 7,1% и 8,9% соответственно.

3.1.2 Характеристика выполненного радикального хирургического лечения

Всем пациентам из когорты 1 на первом этапе проведено хирургическое лечение (ОСО – 207 случаев (42,2%); мастэктомия с/без реконструкции – 283 случая (57,8%)). Статус регионарных ЛУ всех пациенток оценен при выполнении

БСЛУ с использованием радиоизотопной трассировки радионуклидом технеция-99m (^{99m}Tc); среди пациентов с метастатическим поражением СЛУ ($n=108$; 22%) объем аксиллярной хирургии расширен до АЛД в 84,3% случаев (91/108 больная). Следует отметить, что в 97 случаях (19,8%) на диагностическом этапе по клинико-ультразвуковым данным заподозрены метастазы в аксиллярных ЛУ, всем пациенткам проведена ТБ/ТАБ ЛУ с проведением гистологической или цитологической верификации, по данным которой метастазы были исключены.

При выполнении БСЛУ среднее число удаленных ЛУ составило 2,9 (диапазон 1-11); один СЛУ был идентифицирован и удален в 71 случае (14,5%), два СЛУ – в 136 (27,8%), три СЛУ – в 145 (29,6%) случаях. У каждой четвертой пациентки ($n=138$; 28,1%) при БСЛУ было удалено 4 и более ЛУ. Следует отметить, что частота выполнения АЛД напрямую зависела от числа выявленных метастатических СЛУ: при метастазе в один СЛУ – в 78,4% случаев, при поражении двух СЛУ – в 96,6%, при поражении трех СЛУ – всем больным (100%).

При выполнении АЛД среднее число удаленных аксиллярных ЛУ составило 11,5 (диапазон 3–23), у подавляющего числа больных (66% случаев) было удалено более 10 ЛУ, при этом, метастатическое поражение последних выявлено в 33% случаев (30/91). Данные об объеме вмешательства на МЖ и аксиллярных ЛУ пациенток, включенных в наше исследование, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика проведенного локального и регионарного лечения (анализ когорты с операцией up front)

Анализируемые факторы	Число больных N=490	%
Верификация статуса ЛУ перед операцией Не проводилась (нет подозрительных/измененных ЛУ)	393	80,2%

Продолжение таблицы

Проводилась, ТАБ	88	17,9%
Проводилась, ТБ	9	1,9%
Морфологический статус исследованного ЛУ на диагностическом этапе		
Материал не информативен	3	3,1%
Опухолевые клетки не выявлены	94	96,9%
Объем операции на молочной железе		
Органосохраняющая операция	207	42,2%
Мастэктомия ($\pm$ реконструкция)	283	57,8%
БСЛУ на первом этапе аксиллярной хирургии	490	100%
Число удаленных СЛУ (при БСЛУ), Границы (среднее число)	1-11 (2,9)	
1	71	14,5%
2	136	27,8%
3	145	29,6%
4-5	120	24,5%
6-9	15	3,0%
≥ 10	3	0,6%
Конверсия статуса $cN0 \rightarrow pN1-3$ после БСЛУ		
да	108	22,1%
нет	382	77,9%
АЛД при конверсии статуса $cN0 \rightarrow pN+$ (n=108)		
нет	17/108	15,7%
да	91/108	84,3%
АЛД при поражении 1 СЛУ: нет	16	21,6%
да	58	78,4%
АЛД при поражении 2 СЛУ: нет	1	3,4%
да	28	96,6%
АЛД при поражении 3 СЛУ: нет	0	0
да	5	100%
Число дополнительно удаленных лимфоузлов (при АЛД) Границы (среднее число)	3-23 (11,5)	
3	2	2,2%
4-5	9	9,9%
6-9	20	21,9%
≥ 10	60	66,0%
МТС в неСЛУ при АЛД		
Выявлены	30/91	33%
Не выявлены	61/91	67%

В соответствии с поставленными задачами был проведен анализ частоты конверсии статуса ЛУ $cN0 \rightarrow pN1-3$ после БСЛУ и АЛД и определен характер метастатического поражения сигнальных и несигнальных ЛУ.

3.1.3 Результаты исследования. Анализ частоты и характера поражения аксиллярных лимфатических узлов после выполнения БСЛУ ($\pm$ АЛД) в когорте 1 (хирургическое лечение up-front)

Несмотря на проведение комплексного обследования и верификацию подозрительных по данным УЗИ аксиллярных ЛУ на предоперационном этапе, в ходе БСЛУ метастатическое поражение было обнаружено у 22,1% пациенток (108 из 490).

Следует отметить, что у большинства больных (74/108; 68,5%) было подтверждено поражение одного СЛУ, в 26,7% случаев – поражение двух ЛУ и в 4,8% случаев – поражение трех ЛУ. При расширении объема операции и выполнении АЛД метастазы в неСЛУ выявлены в 33% случаев (30/91 пациенток). При этом, 12/30 (40%) пациентов имели поражение только одного ЛУ при АЛД, по 5 случаев (16,7%) – поражение двух и трех ЛУ, и каждая четвертая пациентка после АЛД (8/30; 26,6%) имели метастатическое поражение более четырех ЛУ.

При анализе типов метастазов в ЛУ после выполнения БСЛУ и АЛД было отмечено наличие только микрометастазов (<2 мм) в 17,6% случаев (19/108 пациенток) с $pN+$ статусом и макрометастазов (>2 мм) в 82,4% случаев (89/108 пациенток). Среди больных с $pN0$ -статусом было выявлено 6 случаев обнаружения ИОК ($pN0(i+)$), которые, не повлияли на рестадирование регионарного статуса пациенток после операции.

Таким образом, финальный патоморфологический статус ЛУ в общей группе пациенток после аксиллярной хирургии (БСЛУ $\pm$ АЛД) распределился следующим образом: статус $pN0$ – 77,9%, $pN1mi$ – 3,9%, $pN1$ – 14,9%, $pN2$ – 2,5%, $pN3$ – 0,9%; частота конверсии $cN0 \rightarrow pN1-3$ достигла 22,1%, а клинически

значимого послеоперационного рестадирования (без учета микрометастазов и ИОК) – 18,2%. Данные о частоте и характере регионарного метастазирования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Частота и характер регионарного метастазирования (анализ когорты 1, с операцией up front)

Анализируемые факторы	Число больных n=490	%
Число метастатически пораженных сигнальных лимфоузлов при БСЛУ (n=108)		
1	74/108	68,5%
2	29/108	26,7%
3	5/108	4,8%
Число пораженных неСЛУ при АЛД		
1	12/30	40%
2	5/30	16,7%
3	5/30	16,7%
4-9	5/30	16,6%
≥10	3/30	10%
Тип метастаза		
ИОК (не учитываются в статусе pN+)	6	
Микрометастазы	19/108	17,6%
Макрометастазы	89/108	82,4%
Финальный патоморфологический статус ЛУ		
pN0, в том числе pN0 (i+)	382	77,9%
pN1mi	19	3,9%
pN1	73	14,9%
pN2	12	2,4%
pN3	4	0,9%

3.1.4 Сравнение частоты конверсии статуса cN0→pN1-3 при различных биологических подтипах РМЖ в когорте 1 (с операцией up front)

При сравнении частоты аксиллярного рестадирования при различных биологических подтипах у больных с операцией up-front была отмечена наибольшая частота конверсий статуса cN0→pN1-3 при люминальном В HER2-негативном подтипе (27,5%), в то время как при других биологических подтипах

уровень не превышал 18% (при люминальном А – 17,4%, HER2-позитивных подтипах (суммарный анализ люминального и гормононегативного HER2-позитивных подтипов) – 15,9%, ТНР МЖ – 17,1%, $p=0,01$). Сводные данные по особенностям конверсии ЛУ при различных подтипах РМЖ представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Частота конверсии статуса ЛУ cN0→pN+ при различных биологических подтипах РМЖ у больных с операцией up front, $p=0,01$

Биологический подтип	Число больных, n=490	cN0→pN0 n=382	cN0→pN1mi n=19	cN0→pN1 n=73	cN0→pN2 n=12	cN0→pN3 n=4
Люминальный А	178 (36,3%)	147 (82,6%)	7 (3,9%)	20 (11,2%)	3 (1,7%)	1 (0,6%)
Люминальный В HER2-негативный	233 (47,6%)	169 (72,5%)	10 (4,3%)	42 (18%)	9 (3,9%)	3 (1,3%)
HER2-позитивные	44 (9%)	37 (84,1%)	1 (2,3%)	6 (13,6%)	0	0
Люминальный HER2-позитивный	32	24	1	5		
Нелюминальный HER2-позитивный	12	11	0	1		
Тройной негативный	35 (7,1%)	29 (82,9%)	1 (2,9%)	5 (14,3%)	0	0

Следует отметить, что частота клинически значимого аксиллярного рестадирования после исключения микрометастазов достигла 23,2% для люминального В HER2-негативного подтипа опухоли. Для других подтипов РМЖ аналогичная частота была существенно ниже: люминальный А – 14,1%, HER2-позитивные подтипы – 14,3%, ТН РМЖ – 14,7% ($p=0,017$). Важно отметить, что именно при люминальном В HER2-негативном РМЖ частота выявления 4 и более пораженных ЛУ (pN2-3 статус) достигла 5,3%, в то время как у пациенток с люминальным А подтипом аналогичная частота составила 2,3%, а при ТНР и HER2-позитивных подтипах РМЖ была равна нулю, $p=0,017$.

3.2 Анализ когорты 2 (операция после НАХТ)

3.2.1 Характеристика пациентов и опухолей, включенных в исследование

В группе пациенток, которым после НАХТ было выполнено радикальное хирургическое вмешательство, в отличие от когорты 1, преобладали пациентки более молодого возраста (средний возраст 49,3 года); каждая четвертая пациентка была моложе 40 лет (26,3%), старше 50 лет – 39,8% пациенток. В большинстве случаев опухоль локализовалась в левой МЖ (56,8%), чаще в верхне-наружном квадранте (61%), мультицентричный/мультифокальный рост выявлен в 8,5% случаев.

В когорте 2 преобладали больные с клинической стадией cT2N0 (75,5%), стадии cT1N0 и cT3N0 выявлены в 18,6 и 5,9% случаев соответственно. В отличие от когорты 1, у большинства больных преобладали опухоли с агрессивными биологическими характеристиками, что отражало клинический подход к проведению НАХТ на первом этапе лечения в такой клинической ситуации. Доминирующими характеристиками опухолей этой когорты были: инвазивный протоковый рак (61,8%), низкодифференцированные опухоли G3 (72,1%), индекс Ki-67>20% (93,3%), среднее значение Ki-67 составило 62%. У большинства пациенток, перенесших радикальную операцию после НАХТ, выявлялись агрессивные биологические подтипы РМЖ: ТНР МЖ (40,7% случаев), HER2-позитивные подтипы (27,1%), люминальный В HER2-негативный рак (28,8%). Характеристики пациенток и опухолей, включенных в когорту 2, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика пациенток и опухолей, включенных в исследование (когорта 2, хирургическое лечение после НАХТ)

Анализируемые факторы	Число больных N=118	%
Возраст		
Границы (средний возраст, годы)	(49,3)28-81	
≤30	2	1,7

Продолжение таблицы

31-40	29	24,6
41-50	40	33,9
51-60	24	20,3
61-70	21	17,8
>71	2	1,7
Сторона поражения		
Правая	51	43,2
Левая	67	56,8
Локализация опухоли в МЖ		
Верхне- наружный квадрант	72	61
Верхне- внутренний квадрант	9	7,6
Нижне-внутренний квадрант	11	9,4
Нижне-наружный квадрант	13	11
Центральная зона	13	11
Клиническая стадия до НАХТ, cTN		
cT1N0	22	18,6
cT2N0	89	75,5
cT3N0	7	5,9
Мультицентричность		
есть	10	8,5
нет	108	91,5
Гистологический тип РМЖ		
Протоковый	73	61,8
Дольковый	9	7,6
Смешанный	11	9,3
Редкие (особые) типы	25	21,2
Степень злокачественности опухоли		
G1	1	0,8
G2	32	27,1
G3	85	72,1
Биологический подтип РМЖ (критерии RUSSCO)		
Люминальный А	4	3,4
Люминальный В HER2-негативный	34	28,8
Люминальный HER2-позитивный	21	17,8
Нелюминальный HER2-позитивный	11	9,3
Тройной негативный РМЖ	48	40,7
Индекс Ki67, границы, средний	62% (10-98)	
Ki-67<20%	8	6,7
Ki-67>20%	110	93,3

3.2.2 Характеристика выполненного радикального хирургического лечения

После НАХТ, проведенной с учетом стадии и биологического подтипа опухоли в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по лечению РМЖ, пациенткам из когорты 2 выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме органосохраняющей операции и мастэктомии в 45,8% и 54,2% случаев соответственно; БСЛУ выполнена всем пациенткам (100%). Среднее число удаленных СЛУ составило 3,3 (диапазон 1-10); в 66,1% случаев удалялось не более трех СЛУ [17].

Необходимо отметить, что у всех пациентов определен негативный статус аксиллярных ЛУ на этапе клинического стадирования (до НАХТ – cN0 и после НАХТ – ycN0), в том числе у 21,2% больных, которым выполнена биопсия аксиллярных ЛУ с целью верификации диагноза на диагностическом этапе (во всех случаях опухолевое поражение исключено). Тем не менее, при выполнении БСЛУ резидуальное метастатическое поражение СЛУ выявлено в 14 случаях (11,9%), что привело к расширению объема операции и выполнению АЛД у 12 из 14 пациенток (85,7%).

Число дополнительно удаленных ЛУ при АЛД у всех больных было более четырех. При этом метастатическое поражение неСЛУ обнаружено в 4 из 12 случаев (33,3%). Характеристика проведенного радикального хирургического лечения у пациенток из когорты 2 представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика проведенного локального и регионарного лечения (анализ когорты 2, с хирургическим этапом после НАХТ)

Анализируемые факторы	Число больных n=118	%
Верификация статуса ЛУ перед операцией		
Не проводилась (нет подозрительных/измененных)	93	78,8
Проводилась, ТАБ	24	20,3

Продолжение таблицы

Проводилась, core-биопсия	1	0,9
Морфологический статус исследованного лимфоузла на дооперационном этапе (25 случаев)		
Материал не информативен	0	0
Опухолевых клеток не выявлено	25	100
Объем операции на молочной железе		
Органосохраняющая операция	54	45,8
Мастэктомия с $\pm$ реконструкцией	64	54,2
БСЛУ на первом этапе регионарного лечения	118	100
Число удаленных СЛУ (при БСЛУ), Границы (среднее число)	1-10 (3,3)	
1	13	11,0
2	27	22,9
3	38	32,2
4-5	31	26,3
6-9	7	5,9
≥ 10	2	1,7
Конверсия статуса cN0 $\rightarrow$ pN1-3 после БСЛУ		
да	14	11,9
нет	104	88,1
АЛД при конверсии статуса cN0 $\rightarrow$ pN+ (n=14)		
нет	2/14	14,3
да	12/14	85,7
Число дополнительно удаленных лимфоузлов (при АЛД) Границы (среднее число)	4-20 (9,8)	
4-5	4	33,3
6-9	4	33,3
≥ 10	4	33,3
МТС в несигнальных лимфоузлах при АЛД (n=12)		
Выявлены	4/12	33,3
Не выявлены	8/12	66,6

3.2.3 Результаты исследования (анализ частоты и характера поражения аксиллярных лимфатических узлов после выполнения БСЛУ $\pm$ АЛД в когорте 2)

При выполнении БСЛУ у пациентов 2 когорты резидуальное опухолевое поражение СЛУ выявлено у 14 пациенток (11,9%); в большинстве случаев (11/14 случаев; 78,6%) имелось метастатическое поражение одного СЛУ, у 2 пациентов

(14,3%) – двух ЛУ и в одном случае (7,1%) – трех ЛУ. При выполнении АЛД в дополнительно удаленных ЛУ метастазы выявлены у 4 из 12 пациенток (33,3%); во всех случаях было выявлено поражение только одного неСЛУ (4/4; 100%).

При анализе характера опухолевого поражения было подтверждено наличие микрометастазов в 14,3% случаев (2/14 больных) и макрометастазов в 27,7% случаев (12/14 пациенток), ИОК не обнаружены ни в одном случае.

Таким образом, в когорте пациентов с хирургическим лечением после НАХТ конверсия статуса $cN0 \rightarrow ycN0 \rightarrow ypN1-3$ после выполнения БСЛУ $\pm$ АЛД была подтверждена в 11,9% случаев (в 14 из 118 случаев); при этом, частота клинически значимой конверсии (без микрометастазов) составила 10,2% (12 из 118 случаев). Финальный патоморфологический статус ЛУ после регионарной хирургии (БСЛУ $\pm$ АЛД) распределился следующим образом: $ypN0$ – 88,1%, $pN1mi$ – 1,7%, $pN1$ – 9,3%, $pN2$ – 0,9% (таблица 7).

Таблица 7 – Частота и характер регионарного метастазирования (анализ когорты 2, хирургический этап после НАХТ)

Анализируемые факторы	Число больных n=118	%
Число метастатически пораженных СЛУ при БСЛУ (n=10)		
1	11/14	78,6
2	2/14	14,3
3	1/14	7,1
Число пораженных неСЛУ при АЛД – 1	4/12	33,3
Тип метастаза		
ИОК (не учитываются в статусе N+)	0	
Микрометастазы	2/14	14,3
Макрометастазы	12/14	85,7
Финальный патоморфологический статус ЛУ		
$pN0$	104	88,1
$pN1(mi)$	2	1,7
$pN1$	11	9,3
$pN2$	1	0,9

3.2.4 Сравнение частоты конверсии статуса $cN0 \rightarrow ycN0 \rightarrow ypN1-3$ при различных биологических подтипах РМЖ в когорте 2 (хирургический этап после НАХТ)

При сравнении частоты аксиллярного рестадирования при различных биологических подтипах у больных с хирургическим лечением после НАХТ была отмечена наибольшая частота конверсий статуса $cN0 \rightarrow ycN0 \rightarrow ypN1-3$ при люминальном В HER2-негативном подтипе (20,6%); при других биологических подтипах аналогичный уровень не превышал 11% (при люминальном А – 0%, HER2-позитивных подтипах (суммарный анализ люминального и гормононегативного рака) – 10,4%, ТНР МЖ – 8,3%, $p=0,01$), более подробные данные по особенностям и частоте конверсии статуса СЛУ в зависимости от подтипа РМЖ представлены в таблице 8.

Отмечена максимальная частота клинически значимого аксиллярного рестадирования (после исключения микрометастазов) при люминальном В HER2-негативном подтипе (17,6%), что значимо превышало показатели для HER2-позитивных подтипов и ТНР МЖ (6,3% и 8,3% соответственно), $p=0,023$.

Таблица 8 – Частота конверсии статуса лимфоузлов $cN0 \rightarrow ycN0 \rightarrow ypN1-3$ при различных биологических подтипах РМЖ у больных с хирургическим лечением после НАХТ, $p=0,01$

Биологический подтип	Число больных, N=118	$cN0 \rightarrow pN0$ n=104	$cN0 \rightarrow pN1mic$ n=2	$cN0 \rightarrow pN1$ n=11	$cN0 \rightarrow pN2$ n=1	$cN0 \rightarrow pN3$ n=0
Люминальный А	4	4/4 (100%)	0	0	0	0
Люминальный В HER2-	34 (28,8%)	27 (79,4%)	1 (2,9%)	5 (14,7%)	1 (2,9%)	0
HER2+	32 (27,1%)	29 (90,6%)	1 (3,1%)	2 (6,3%)	0	0
Люминальный HER2+ Нелюминальный HER2+	21 11					
Тройной негативный	48 (40,7%)	44 (91,7%)	0	4 (8,3%)	0	0

3.3 Заключение по главе

Результаты проведенного исследования на объединенной когорте из 608 больных РМЖ с клинически негативным аксиллярным статусом (сT1-3N0) подтверждают несовершенство современных диагностических подходов в оценке статуса регионарных ЛУ при первично-операбельном РМЖ, одновременно установлен ряд важных закономерностей, имеющих непосредственное практическое значение при планировании объема хирургического вмешательства у пациенток с данной патологией. Несмотря на проведение комплексного предоперационного обследования и верификацию аксиллярных ЛУ, подозрительных по данным клинико-ультразвукового исследования, после выполнения БСЛУ по данным операционного материала метастатическое поражение было подтверждено у 22,1% пациенток, оперированных в режиме *up-front*, и у 11,9% пациенток 2 группы (после НАХТ). Частота клинически значимого аксиллярного рестадирования (без учета микрометастазов) составила 18,2% в группе первичного хирургического лечения и 10,2% – в группе с операцией после проведения НАХТ.

Наиболее непредсказуемым в отношении дооперационной оценки статуса ЛУ оказался люминальный В HER2-негативный подтип РМЖ (группа максимального риска непредвиденного рестадирования в обеих когортах: 27,5% – при операции *up-front* и 20,6% – после НАХТ ($p=0,01$ в обеих когортах). Этот подтип также продемонстрировал наибольшую частоту клинически значимого рестадирования (после исключения случаев $pN1mi$): 23,2% и 17,6% ($p=0,017$ и $p=0,023$ соответственно). Важно отметить, что люминальный В HER2-негативный подтип оказался единственным, для которого была отмечена существенно более высокая частота выявления 4 и более пораженных ЛУ ($pN2-3$) – 5,3% в когорте *up-front*, тогда как для остальных подтипов этот показатель составил менее 2,3% ($p=0,017$). Частота конверсии статуса $cN0 \rightarrow pN+$ у

пациенток с операцией up-front при данном биологическом подтипе достигла 27,5%, в то время как при других биологических подтипах аналогичный уровень не превышал 18% (при люминальном А – 17,4%, HER2-позитивных подтипах – 15,9%, ТНР МЖ – 17,1%, $p=0,01$). Частота клинически значимого аксиллярного рестадирования (после исключения микрометастазов) составила 23,4% для люминального В HER2-негативного подтипа опухоли, что значимо выше, чем при люминальном А подтипе (14,1%), HER2-позитивных подтипах (14,3%) и ТНР МЖ (14,7%), $p=0,017$ (рисунок 14).

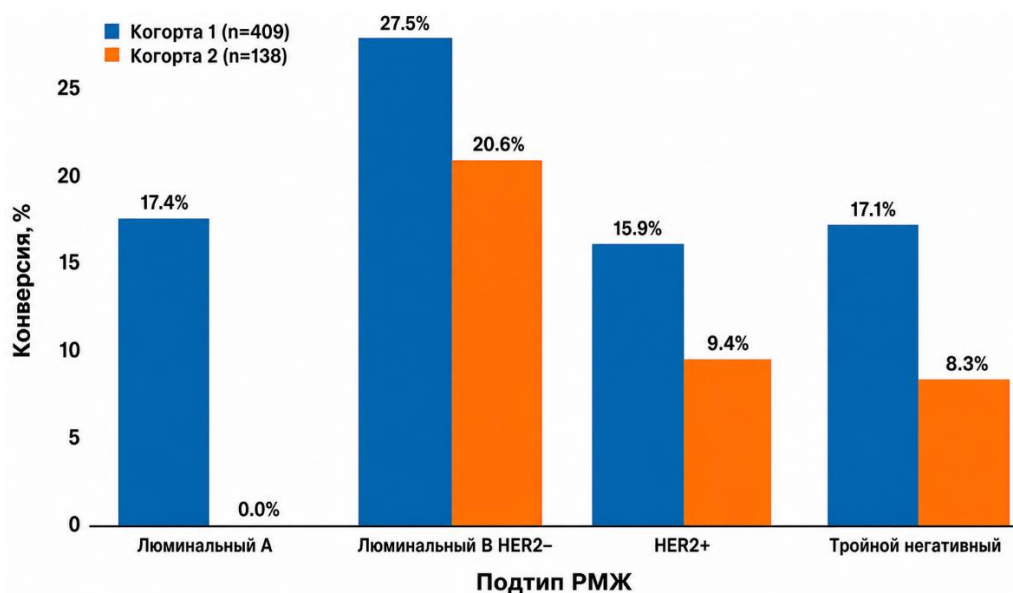


Рисунок 14 – Диаграммы, отражающие частоту конверсии клинически отрицательного аксиллярного статуса cN0 → p/upN+ в зависимости от молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы в двух когортах пациенток

Схожая тенденция выявлена и во 2 когорте пациенток с хирургическим лечением после НАХТ: резидуальное метастатическое поражение СЛУ наиболее часто отмечалось при люминальном HER2-негативном подтипе (20,6%); при других биологических подтипах аналогичный уровень не превышал 11% (при люминальном А – 0%, HER2-позитивных подтипах – 10,4%, ТНР МЖ – 8,3%, $p=0,01$). Частота клинически значимого аксиллярного рестадирования (после исключения микрометастазов) также была максимальной при опухолях

люминального В HER2-негативного подтипа (17,6%), что значимо превышало аналогичные показатели для HER2-позитивных подтипов (6,3%) и ТНР МЖ (8,3%), $p=0,023$ (рисунок 15).

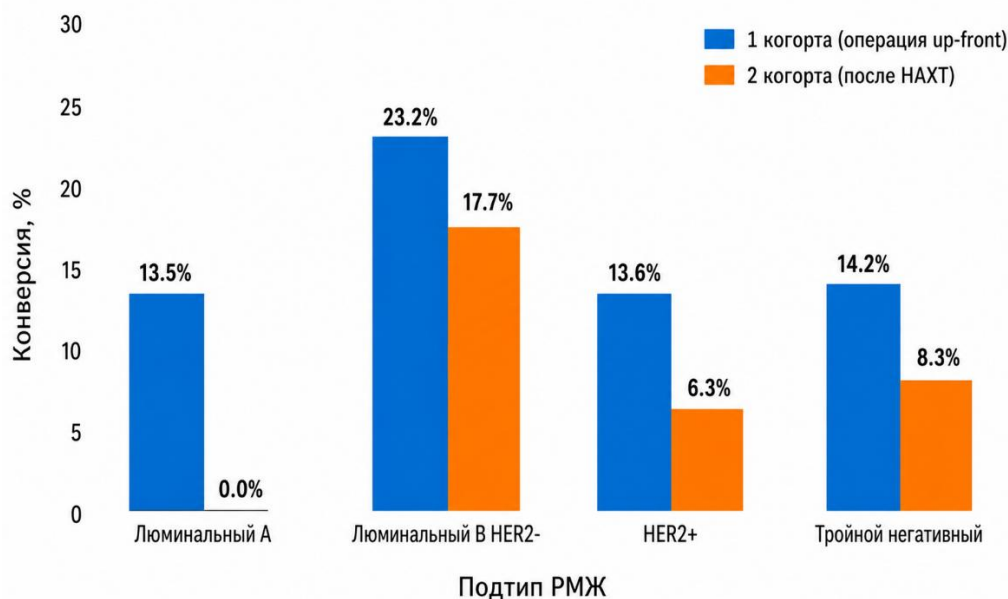


Рисунок 15 – Диаграммы, отражающие показатели клинически значимого рестадирования аксиллярного статуса (без учета микрометастазов и ИОК) в зависимости от молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы в двух когортах пациенток

Результаты анализа ретроспективных данных актуализировало проблему поиска нового эффективного метода оценки статуса регионарных ЛУ на этапе клинического стадирования, в первую очередь, для определения оптимального лечебного алгоритма и формирования группы для раннего начала противоопухолевой лекарственной терапии, что и послужило основой проведения проспективного этапа данного исследования.

3.4 Обсуждение полученных результатов и практические рекомендации

Проблема выявления метастатического поражения аксиллярных ЛУ у пациенток при исходном клинически отрицательном статусе аксиллярных ЛУ остается одной из важных в хирургии РМЖ. Внедрение БСЛУ в клиническую

практику позволило принципиально изменить подход к аксиллярному стадированию, что стало результатом крупных рандомизированных исследований NSABP B-32, ACOSOG Z0011 и AMAROS.

В настоящем исследовании частота конверсии $cN0 \rightarrow pN+$ в когорте первичного хирургического лечения составила 22,1%. Этот показатель находился в диапазоне (15–30%), описанном в литературе. По данным T.Wang. и соавт. в когорте пациенток с ранним инвазивным РМЖ и клинически негативными аксиллярными ЛУ ($cT1-2N0$), которым выполнялась БСЛУ, метастатическое поражение СЛУ выявлено в 17,4% случаев (373 из 2143). Авторы показали, что риск метастазов в СЛУ неоднороден и определяется совокупностью клинико-морфологических факторов: независимыми предикторами метастазирования в многофакторной модели стали возраст пациенток до 40 лет, размер опухоли более 3 см, центральная локализация в МЖ и расстояние до соска менее 1 см, округлая форма и утолщение кортекса аксиллярных ЛУ по данным УЗИ, наличие лимфоваскулярной инвазии, а также гистологический тип инвазивного рака неспецифического типа и инвазивного микропапиллярного рака, который более чем в 11 раз повышал риск метастазирования [307]. Полученные результаты подчеркивают клиническую значимость вероятности выявления метастазов в СЛУ у пациенток с клинически отрицательным аксиллярным статусом ($cN0$), а также существенное ее возрастание при сочетании неблагоприятных признаков, что необходимо учитывать при отборе пациенток для деэскалации объема аксиллярной хирургии. В исследовании J. Ma и соавт., включившем 1560 пациенток с ранним РМЖ стадии $cT1-2N0M0$, которым проводилось первичное хирургическое лечение без предшествующей НАХТ, частота выявления метастазов в СЛУ составила 25,4%, что сопоставимо с результатами нашего исследования. Несколько более высокая частота конверсии, отмеченная в нашей работе, вероятно, обусловлена преобладанием стадий $cT1c-$

T2 (76,3%), для которых характерна достоверная положительная корреляция между размером опухоли и частотой аксиллярного метастазирования [19,201].

Важно отметить, что в исследовании C.Carter и соавт. на когорте из 24 740 пациенток было продемонстрировано, что при опухолях размером менее 2 см частота аксиллярного метастазирования составила 6–31%, что коррелирует с данными нашего исследования [71,277]. Исследование M.Silverstein и соавт. также подтвердило, что размер опухоли является наиболее значимым предиктором аксиллярного статуса [271]. В нашем исследовании преобладание стадии cT1N0 (48,9%) в когорте up-front и cT2N0 (75,5%) в когорте после НАХТ отражает закономерный отбор – на НАХТ направлялись пациентки с бóльшим размером опухоли.

Одним из основных результатов настоящего исследования является выделение люминального В HER2-негативного подтипа как группы высокого риска аксиллярного рестадирования. Частота конверсии cN0→pN+ при данном подтипе составила 27,5% в когорте up-front и 20,6% – после НАХТ, что статистически значимо превышало показатели для остальных подтипов ($p=0,01$). Эти данные согласуются с результатами европейского исследования A. Pereira и соавт., в котором установлено, что метастатические аксиллярные ЛУ чаще выявлялись при люминальном В HER2-негативном подтипе – 45,8%, частота макromетастазов составила 37,9%. Проведенный кластерный анализ продемонстрировал, что люминальный А и люминальный В HER2-позитивный подтипы формируют единую эстроген-рецепторно-позитивную группу, для которой характерен меньший риск регионарного метастазирования; люминальный В HER2-негативный, HER2-позитивный и тройной негативный подтипы формируют отдельный кластер более высокого риска метастазирования [233].

В исследовании Z.Y.He и соавт. была установлена ассоциация гормонозависимых HER2-негативных подтипов с более высоким риском

аксиллярного метастазирования по сравнению с ТН РМЖ (отношение шансов – 1,651; 95% ДИ 1,349–2,021; $p<0,001$). Гормонозависимый HER2-позитивный подтип демонстрировал еще более выраженную ассоциацию с наличием метастазов в регионарных ЛУ (отношение шансов – 1,958; 95% ДИ 1,542–2,486), что подчеркивает роль гормон-рецептор-позитивного статуса как фактора, ассоциированного с лимфогенным метастазированием [144]. В исследовании Казарян Л.П. и соавт. анализ частоты метастатического поражения регионарных ЛУ выявил наличие метастазов у 15 (7,5%) пациенток, при этом наибольшая частота лимфогенного метастазирования также отмечалась при люминальном В HER2-позитивном подтипе – 14,7%, тогда как при нелюминальном HER2-позитивном и тройном негативном подтипах данный показатель составил 3,6% и 3,8% соответственно [16].

В работе N. Liu и соавт. показано, что при тройном негативном и люминальном А подтипах значительно чаще сохранялся N0-статус (77,4% и 73,4% соответственно), тогда как при люминальном В и HER2-позитивном подтипах доля пациенток без метастатического поражения аксиллярных ЛУ существенно ниже (45,3% и 40,0%; $p<0,001$). При мультивариантном анализе люминальный В подтип продемонстрировал отношение шансов на уровне 1,52 (95% ДИ 1,04–2,22; $p=0,032$) для выявления аксиллярных метастазов по сравнению с люминальным А [193]. В нашем исследовании схожая тенденция подтверждена с разделением подтипов, что позволило более точно определить вклад люминального В HER2-негативного подтипа в увеличении риска скрытого аксиллярного метастазирования.

Результаты ретроспективного исследования S.K.Mahadevan и соавт. выявили ассоциацию люминального В подтипа с существенно более высоким риском лимфогенного метастазирования (ОШ 3,5; $p=0,02$), метастазы выявлены в 71% случаев данной группы, тогда как при люминальном А подтипе – у 33%. HER2-позитивные опухоли характеризовались еще большей частотой поражения ЛУ (80% случаев). Следует отметить, что в указанном исследовании оценивалась

популяция больных РМЖ без предварительного клинического стадирования аксиллярной области, тогда как дизайн нашего исследования ограничивался включением пациенток с исходно клинически негативным аксиллярным статусом (cN0), что существенно отличает сравниваемые когорты и должно учитываться при интерпретации результатов [255].

Высокая частота аксиллярного метастазирования при люминальном В HER2-негативном подтипе может объясняться несколькими биологическими механизмами. Данный подтип характеризуется промежуточной пролиферативной активностью (в когорте с операцией up-front средний уровень Ki-67 составил 29,6%), сохранением эстрогеновых рецепторов (что ассоциировано с лимфогенным путем метастазирования в отличие от гематогенного при ТНР), но с относительно сниженной экспрессией прогестероновых рецепторов, что согласуется с данными исследования Z.H.Li и соавт., описывающими люминальный В как биологически более агрессивный подтип по сравнению с люминальным А [187].

В нашем исследовании частота конверсии cN0→pN+ при тройном негативном подтипе составила 17,1% в когорте up-front и только 8,3% в когорте после НАХТ, что отражает особенность более редкого лимфогенного метастазирования данного подтипа РМЖ несмотря на высокую биологическую агрессивность опухоли в сравнении с люминальными подтипами.

В работе Z.Y. He и соавт. подтверждена ассоциация тройного негативного подтипа с меньшим риском аксиллярного метастазирования, одновременно HER2-позитивные подтипы характеризовались повышенным риском аксиллярного метастазирования [144]. В исследовании E.V.Holm-Rasmussen и соавт. по данным национальной датской группы по изучению и лечению РМЖ (20 009 пациенток) также выявлено снижение риска лимфогенного метастазирования при тройном негативном подтипе по сравнению с другими подтипами (0,69; 95%ДИ 0,63–0,76) [147]. S.J. Crabb и соавт, одними из первых

продемонстрировали, что базальноподобный молекулярный подтип ассоциирован с низкой частотой выявления аксиллярных метастазов (0,53; 95%ДИ 0,41–0,69). Объяснением этой особенности метастазирования может быть преимущественно гематогенный путь диссеминации тройного негативного РМЖ [92]. В исследовании N.Liu и соавт. отмечена статистически более низкая частота лимфоваскулярной инвазии при ТНР МЖ, чем при других подтипах (7,3% и 9,4–13,4% соответственно) [193]. В работе R. Dent и соавт. показано, что ТН РМЖ характеризуется более высоким риском отдаленных висцеральных метастазов (головной мозг, легкие), но не лимфогенным путем диссеминации. Эти данные имеют важное клиническое значение: для пациенток с ТНР системная адъювантная терапия может быть более значимой и приоритетной, чем локорегионарное хирургическое лечение аксиллярной зоны [102].

Во 2 когорте с операцией после НАХТ дополнительное снижение частоты конверсии при ТНР до 8,3% может быть связано с высокой чувствительностью к лекарственной терапии данного подтипа, приводящей к более низкой частоте остаточного метастатического поражения аксиллярных ЛУ. Схожая тенденция продемонстрирована в ретроспективном исследовании J. Ma и соавт. (n=1 695; cT1–2N0M0), в котором метастазы в СЛУ после НАХТ выявлены в 11,1% случаев (15 из 135 пациенток), в группе первичной операции up-front – в 5,1% случаев (79/1560); неСЛУ были поражены у 4 пациенток после НАХТ и у 1 пациентки при up-front-операции. Эти данные свидетельствуют о том, что предоперационная системная НАХТ существенно изменяет вероятность выявления метастатически измененных ЛУ и должна учитываться при планировании объема аксиллярной хирургии [201].

В проведенном нами анализе среднее число удаленных СЛУ в когорте с операцией up-front составило 2,9 (1–11), в когорте с операцией после НАХТ– 3,3 (1–10). Эти показатели соответствуют рекомендациям, основанным на данных исследований SENTINA и ACOSOG Z1071, в которых было показано, что

точность БСЛУ у пациенток после НАХТ с клинически позитивными аксиллярными ЛУ зависит от объема аксиллярной хирургии и количества удаленных ЛУ. По данным исследования SENTINA при конверсии $cN+ \rightarrow ycN0$ после НАХТ ложноотрицательные общие результаты БСЛУ составили 14,2%; при удалении только одного СЛУ они были максимальными (24%), при удалении двух ЛУ отмечалось снижение до 18%, а по данным последующих анализов, при использовании двойной трассировки и удалении трех и более ЛУ приближался к пороговому значению (менее 10%) [170]. В исследовании ACOSOG Z1071 у пациенток после НАХТ с клинически позитивным аксиллярным статусом ($cN1$) показатель ложноотрицательной БСЛУ составил 12,6% при удалении как минимум двух СЛУ, тогда как использование двойного метода детекции и удалении трех и более СЛУ в последующих анализах позволяло снизить этот показатель до общепринятого допустимого уровня 9–11% [58]. В проспективном исследовании H.Dihge и соавт. показано, что изолированное УЗИ аксиллярной области обладает ограниченной чувствительностью при высоких показателях специфичности, тогда как ТАБ под ультразвуковой навигацией, обладая практически абсолютной специфичностью, преимущественно выявляет ЛУ с макрометастазами, демонстрируя минимальные диагностические показатели при микрометастазах [107]. В систематическом обзоре и метаанализе Z.Zheng и соавт. показатель чувствительности ТАБ под ультразвуковой навигацией для диагностики метастатического поражения аксиллярных ЛУ составил 79%, специфичность – 96% (95%ДИ 92–98%), что обеспечивает высокую точность методики [336]. Это подтверждается данными нашего исследования: ЛУ с признаками метастазирования при УЗИ были обнаружены в 19,8% и 21,2% случаев в когортах 1 и 2 соответственно, но все результаты верификации оказались отрицательными, что может указывать на то, что метастазирование происходило в ЛУ без ультразвуковых признаков поражения. По данным нашего анализа в когорте up-front операции при выявлении одного пораженного СЛУ

АЛД была выполнена в 78,4%, при 2 ЛУ – в 96,6%, при 3 ЛУ – в 100%. Частота поражения неСЛУ после АЛД составила 33% (30/91 из выполненных АЛД).

Результаты рандомизированного исследования ACOSOG Z0011 с медианой наблюдения 9,3 года показали, что у больных РМЖ с размером первичной опухоли до 5 см (сT1–2) и метастазами в 1–2 СЛУ, которым проведено органосохраняющее хирургическое вмешательство и тангенциальное облучение МЖ, отказ от АЛД не приводил к ухудшению 10-летней общей выживаемости (отношение рисков – 0,85; односторонний 95%ДИ 0–1,16; non-inferiority $p=0,02$) и безрецидивной выживаемости (отношение рисков – 0,85; 95%ДИ 0,62–1,17). В этом исследовании дополнительные метастазы в неСЛУ после проведения АЛД выявлены у 27% пациенток, что сопоставимо с нашими данными (33%), однако даже при наличии неудаленных неСЛУ с метастатическим поражением 10-летняя частота регионарных (включая аксиллярные) рецидивов оставалась крайне низкой (1–1,5%) в группе без АЛД [133].

Исследование IBCSG 23-01 не выявило ухудшения онкологической безопасности и показателей выживаемости у пациенток с микрометастазами в СЛУ при выполнении БСЛУ без расширения объема до АЛД: 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 76,8% в группе БСЛУ и 74,9% в группе с АЛД (отношение рисков 0,85; 95%ДИ 0,65–1,11), а 10-летняя общая выживаемость составляла около 88–91% в обеих группах без статистически значимых различий. В нашем исследовании доля пациенток с микрометастазами составила 17,6% в когорте up-front и 14,3% в когорте НАХТ, что указывает на то, что значительная часть пациенток с положительными СЛУ могла бы избежать АЛД в соответствии с критериями IBCSG 23-01 [128].

Исследование EORTC AMAROS продемонстрировало сопоставимую эффективность проведенной лучевой терапии на аксиллярную область и АЛД в отношении выбора объема аксиллярной хирургии при положительных СЛУ. Десятилетняя кумулятивная частота аксиллярных рецидивов составила 0,93%

после АЛД и 1,82% после лучевой терапии, без различий в общей выживаемости (отношение рисков – 1,17; 95%ДИ 0,89–1,52). При этом частота лимфедемы была значимо ниже после лучевой терапии (11,9%) по сравнению с АЛД (24,5%; $p < 0,001$). Эти данные позволяют рассматривать деэскалацию аксиллярной хирургии с проведением последующей лучевой терапией как альтернативу АЛД у наших пациенток с позитивным СЛУ-статусом (при 1–2 макрометастазах) [112]. Таким образом, в нашем исследовании частота выполнения АЛД при одном метастатическом СЛУ (78,4%) была выше, чем рекомендуемая на основании данных исследований Z0011 и AMAROS.

В когорте 2 (после НАХТ) у 118 пациенток с исходным $cN0 \rightarrow ucN0$ статусом была выполнена БСЛУ, при этом частота конверсии составила 11,9%. В исследовании J.Ма и соавт. на когорте из 135 пациенток после НАХТ ($cT1-2N0M0$) доля пациентов с положительными СЛУ среди всех, кому выполнялась БСЛУ (PRSLN – positive rate of sentinel lymph nodes) составила 12,9%, что практически совпадает с нашими данными. После подбора схожих по характеристикам групп оказалось, что НАХТ почти вдвое снижало долю пациентов с метастазами в сигнальных и несигнальных ЛУ. При подгрупповом анализе продемонстрировано достоверное снижение частоты поражения ЛУ после НАХТ у пациенток 40–60 лет, с опухолями $cT2$ и HER2-позитивным подтипом. Для ТНР МЖ и люминального В подтипов наблюдалось лишь количественное, но статистически незначимое уменьшение доли больных с метастазами в аксиллярных ЛУ [201]. Эти данные согласуются с данными нашего исследования: при люминальном В HER2-негативном подтипе частота конверсии снизилась с 27,5% до 20,6%, оставаясь самой высокой среди остальных подтипов.

Ключевым аргументом в пользу выполнения БСЛУ пациентам с клинически негативными ЛУ после НАХТ является возможность дополнительной деэскалации аксиллярной хирургии [10]. В метаанализе М.Yu и соавт., включившего 1716 пациенток после НАХТ с исходно отрицательным

статусом аксиллярных ЛУ, показано, что идентификационный показатель при БСЛУ после НАХТ у пациенток составляет 93,1% (95%ДИ 90–96), а ложноотрицательные результаты зафиксированы на уровне 8% (95%ДИ 6–11), что сопоставимо с результатами БСЛУ у больных без НАХТ и подтверждает ее диагностическую состоятельность в данной популяции. Авторами отмечено снижение ложноотрицательных результатов при удалении двух и более СЛУ, что подчеркивает важность адекватного количества удаляемых ЛУ для повышения точности стадирования [326].

Существенное влияние на риск аксиллярного метастазирования оказывает пролиферативная активность опухоли, оцениваемая по уровню экспрессии Ki-67. В нашем исследовании уровень Ki-67 также продемонстрировал значимые межгрупповые различия: 29,6% в 1 группе, 62% – во 2 группе пациентов. Высокий индекс Ki-67 в когорте НАХТ закономерно отражает отбор пациенток с биологически агрессивными подтипами (ТНР – 40,7%, HER2-позитивные подтипы – 27,1%).

Роль пролиферативного индекса Ki-67 как предиктора статуса аксиллярных ЛУ остается дискуссионной в литературе. Исследование M.E.Bostanci и соавт. выявило значимую корреляцию между индексом Ki-67 и частотой метастазирования в аксиллярные ЛУ: частота метастазирования при индексе $>30\%$ составила 82,4%, при показателях Ki-67 менее 15% – 58,8%, $p<0,05$. Однако, в исследовании I.Bonta и соавт. на более крупной когорте была выявлена лишь очень слабая корреляция: площадь под ROC-кривой составила 0,53, что указывает на минимальную предсказательную ценность Ki-67 как самостоятельного маркера для прогнозирования аксиллярного статуса [57].

В контексте нашего исследования показатель Ki-67 следует рассматривать не изолированно, а как компонент классификации биологических подтипов. Именно сочетание Ki-67 $>20\%$ с положительной экспрессией эстрогеновых рецепторов (ER+), отсутствием гиперэкспрессии/амплификации HER2 и низкой

экспрессией прогестероновых рецепторов ($PR < 20\%$) характеризует люминальный В HER2-негативный подтип согласно критериям St. Gallen 2013 и российским рекомендациям RUSSCO. Этот подтип был идентифицирован нами как группа максимального риска регионарного метастазирования. M.C.Cheang и соавт. в своей работе показали, что $Ki-67 > 14\%$ позволяет дифференцировать люминальный А от люминального В подтипа, при этом последний характеризуется худшим прогнозом и более высокой частотой рецидивов [78]. Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по стандартизации оценки Ki-67 при РМЖ (IKWG), у пациенток с экспрессией эстрогеновых рецепторов/HER2-негативным ранним РМЖ (T1–2N0–1) значения $Ki-67 \leq 5\%$ и $\geq 30\%$ могут служить клинически полезными порогами для стратификации риска и принятия решений о необходимости проведения химиотерапии, тогда как промежуточные значения требуют учета дополнительных прогностических факторов [332].

По результатам нашего исследования частота выявления макрометастазов в СЛУ в когорте 1 и 2 составила 82,4% и 85,7% соответственно; микрометастазы выявлены в 17,6% и 14,3% случаев соответственно; ИОК выявлены в 6 случаях только в когорте up-front. Преобладание макрометастазов среди всех типов метастазов свидетельствует о том, что при конверсии $cN0 \rightarrow pN+$ речь идет преимущественно о клинически значимом аксиллярном рестадировании.

В популяционных исследованиях показано, что показатели выживаемости пациенток с макрометастазами в ЛУ (pN1) существенно ниже, чем при микрометастазах (pN1mi) и ИОК (pN0(i+)), при минимальных различиях между группами pN0(i+) и pN1mi, что подтверждает прогностическую значимость определения типа метастаза и количества пораженных аксиллярных ЛУ.

В популяционном анализе, проведенном M.Dosani и соавт., продемонстрировано снижение показателей выживаемости больных с макрометастазами в ЛУ (pN1a) в сравнении с пациентками, у которых

диагностированы микрометастазы или ИОК (pN1mi и pN0(i+)), при минимальных различиях в выживаемости между группами pN0(i+) и pN1mi, что подчеркивает прогностическую значимость типа метастатического поражения и количества пораженных ЛУ [110]. Это согласуется с данными исследования N.M. Hansen и соавт., в котором проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости 790 пациенток в течение 8 лет наблюдения: достоверное ухудшение показателей выживаемости отмечено только при макрометастазах (pN1), тогда как при наличии микрометастазов и ИОК не выявлено различий от группы с pN0-статусом. В контексте деэскалации аксиллярного хирургического лечения это означает, что 17,6% пациенток с микрометастазами в когорте up-front потенциально не нуждались в АЛД согласно критериям IBCSG 23-01. Однако для 82,4% пациенток с макрометастазами вопрос о необходимости АЛД решается с учетом критериев Z0011 и AMAROS [140].

Частота метастазирования в неСЛУ после выполнения АЛД в нашем исследовании составила 33% в обеих когортах (30/91 и 4/12), что находится на нижней границе описанного в литературе диапазона 40–60% для всех случаев БСЛУ с положительным результатом, однако следует учитывать, что в нашем анализе АЛД выполнялась преимущественно при множественных метастазах или неблагоприятных факторах, что может объяснять более низкий показатель по сравнению с рутинной АЛД [77,327].

Метаанализ R.F. van la Parra и соавт. показал, что наиболее значимыми предикторами метастазирования в неСЛУ у пациенток с метастатическими СЛУ являются количество пораженных СЛУ, размер и тип метастаза, экстракапсулярное распространение, размер первичной опухоли и наличие лимфоваскулярной инвазии [296]. Исследование L. Yang и соавт. показало, что при поражении двух СЛУ частота метастазирования в неСЛУ составляет 31,7% (при одном СЛУ – 17,7%, $p=0,004$). Схожие показатели получены в исследовании

С.Toshikawa и соавт.: метастазирование в неСЛУ при поражении двух или менее СЛУ наблюдалось в 38,6% случаев, а многофакторный анализ выявил ассоциацию с большим размером опухоли и наличием лимфатической инвазии. Совпадение частоты метастатического поражения неСЛУ (33%) между 1 и 2 когортами в нашем исследовании является наблюдением, заслуживающим внимания. Оно может указывать на то, что при наличии резидуальных метастазов в СЛУ после НАХТ вероятность дополнительного поражения неСЛУ остается сопоставимой с данными когорты up-front, что имеет значение для планирования объема хирургического вмешательства [323].

Одним из наиболее значимых результатов нашего исследования является выявление 4 и более пораженных аксиллярных ЛУ (pN2–3) в 5,3% случаев пациенток с люминальным В HER2-негативным подтипом в когорте up-front, тогда как для люминального А этот показатель составил лишь 2,3%, а для агрессивных HER2-позитивных и трижды-негативных подтипов – 0%. Выявление 4 и более метастатических аксиллярных ЛУ имеет принципиальное значение для определения тактики и эскалации лекарственного и лучевого лечения после хирургического этапа, т.к. ассоциировано с худшим прогнозом независимо от статуса ЛУ.

В исследовании A.Pereira и соавт. выявлено значимо более редкое поражение 4 и более аксиллярных ЛУ (pN2-3) при люминальном А подтипе (7,4%; $p < 0,001$) по сравнению с люминальным В и биологически более агрессивными подтипами (HER2-позитивные и ТН РМЖ) [233]. В работе M.D.Mattes и соавт. на когорте из 7274 пациенток показано, что гормонозависимые HER2-негативные подтипы статистически значимо ассоциированы с более высокой частотой метастатического поражения ЛУ на момент установления диагноза по сравнению с ТНР МЖ (отношение шансов – 0,686; $p = 0,004$) [208]. Клинически это означает необходимость особо тщательного подхода при аксиллярном стадировании пациенток с люминальным

В HER2-негативным подтипом и cN0-статусом, так как пропуск поражения 4 и более ЛУ с макрометастазами может привести к неоптимальному (некорректному) планированию системной терапии и лучевого лечения [17,133,288].

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, ретроспективный дизайн не позволяет полностью исключить влияние систематической ошибки отбора. Различия в возрастных и клинических характеристиках между когортами (возраст, стадия, степень дифференцировки и подтип опухоли) отражают реальную клиническую практику отбора пациенток на НАХТ, но могут влиять на межкогортные сравнения. Во-вторых, относительно небольшой объем 2 когорты после НАХТ (n=118) ограничивает статистическую мощность подгруппового анализа, особенно для редких подтипов (люминальный А – 3,4%). В-третьих, отсутствие данных о долгосрочных онкологических исходах (безрецидивная и общая выживаемость) не позволяет оценить прогностическое значение выявленных различий, что является дополнительным стимулом для дальнейшей работы с анализируемыми когортами. Полученные результаты обосновывают необходимость проведения проспективного многоцентрового исследования, направленного на валидацию люминального В HER2-негативного подтипа как предиктора аксиллярного рестадирования.

Результаты анализа ретроспективных данных актуализировали проблему поиска нового эффективного метода оценки статуса регионарных ЛУ на этапе клинического стадирования, в первую очередь, для определения оптимального лечебного алгоритма и отбора пациентов для раннего начала противоопухолевой лекарственной терапии, что и послужило основой проведения проспективного этапа данного исследования.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ С ИНТРАДЕРМАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО КОНТРАСТНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ДЕТЕКЦИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ СТАТУСА СЛУ

4.1 Эффективность КУЗИ при проведении детекции СЛУ у больных РМЖ

Для решения поставленных задач, связанных с методикой КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП, когорта из 208 пациентов была разделена на две группы в зависимости от проведенного лечения в предоперационном периоде: 1 группа – операция на первом этапе (up-front) – 131 пациентка, которым выполнено 133 исследования, 2 группа – больные, поступившие для проведения оперативного лечения после НАХТ – 77 пациенток, которым выполнено 78 исследований.

При анализе возраста пациентов обращает на себя внимание принадлежность большинства пациенток к социально-активной части населения. Средний возраст больных составил $51,4 \pm 12,52$ лет (межквартильный размах – 42–60 лет), средний возраст пациентов 1 группы – $50,0 \pm 14,1$ (44,0; 63,0), 2 группы – $45,0 \pm 13,3$ (39,0; 57,0), $p=0,006$.

По репродуктивной функции в 1 группе распределение было примерно одинаковым: 38 (29,0%) пациенток в репродуктивном возрасте, 47 (35,9%) – в перименопаузальном периоде, и 46 (35,1%) – в периоде постменопаузы. Во 2 группе преобладали пациентки репродуктивного возраста до 45 лет – 36 (46,8%), в периоде пери- и постменопаузы находились 17 (22%) и 24 (31,2%) пациентки соответственно. В исследование были включены 7 пациенток 3,4% (средний возраст $36,1 \pm 4,1$ года), у которых заболевание было диагностировано во время беременности либо в течение 12 месяцев после ее завершения (родов, самопроизвольного или искусственного прерывания беременности), включая период лактации (PABC-pregnancy-associated breast cancer); из них 5 пациенток

на первом этапе лечения получили НАХТ и в 2 случаях – хирургическое лечение up-front [127,235].

По стороне локализации процесса опухоль в 1 группе чаще выявлялась в правой МЖ – 77 (57,9%), во 2 группе – в левой МЖ – 45 (57,7%); по локализации в МЖ наиболее часто опухоль локализовалась в наружных квадрантах (в случае мультицентричного роста учитывалась локализация наиболее крупного опухолевого узла): 1 группа – 96 (72,2%), во 2 группе – 63 (80,8%), преимущественно в верхне-наружном квадранте: 1 группа – 75 (56,4%), 2 группа – 53 (67,9%). Между группами не наблюдалось достоверной разницы по стороне и локализации процесса в МЖ ($p=0,129$ и $p=0,552$ соответственно). Мультицентричные (мультифокальные) формы РМЖ выявлены в 1 группе у 22 пациенток, во 2 группе – в 10 случаях (12,8%), достоверная разница по группам не выявлена ($p=0,553$). Более подробная структура распределения пациентов представлена в таблице 9.

Для изучения возможностей и расширения показаний КУЗИ при детекции СЛУ пациентки, имеющие в анамнезе хирургическое вмешательство на ипсилатеральной МЖ также были включены в исследование. В 1 группе на хирургический этап лечения поступило 4 пациентки после проведенной секторальной резекции МЖ в других лечебных учреждениях, по гистологическим результатам которой выявлен рак, т.е. нерадикально прооперированные пациенты; 6 пациенток имели в анамнезе хирургическое вмешательство на МЖ в объеме секторальной резекции по поводу доброкачественных новообразований, 2 пациентки – вскрытие и дренирование лактационного мастита (абсцесса) в период лактации (операция более 10 лет назад). Во 2 группе – 1 пациентка после нерадикальной операции и в 2 случаях – секторальная резекция более 10 лет назад по поводу узловой мастопатии.

Таблица 9 – Распределение больных по возрасту, репродуктивной функции, локализации опухоли и форме роста

	1 группа (операция up-front), абс.,%	2 группа (операция после НАХТ) абс.,%
Количество исследований	133	78
Возраст (среднее $\pm$ SD)	50,0 $\pm$ 14.1	45,0 $\pm$ 13.3
Сторона поражения		
Правая МЖ	77 (57,9)	33 (42,3)
Левая МЖ	56 (42,1)	45 (57,7)
Квадрант		
Верхне-наружный	75 (56,4)	53 (67,9)
Нижне-наружный	21 (15,8)	10 (12,8)
Верхне-внутренний	18 (13,5)	10 (12,8)
Нижне-внутренний	7 (5,3)	3 (3,8)
Центральная зона	12 (9,0)	2 (2,7)
Мультицентричность	22 (16,5)	10 (12,8)
Операции на молочной железе в анамнезе	4*+8**	1*+ 2**
Репродуктивная функция	n-131	n-77
Репродуктивный период (до 45 лет)	38 (29,0)	36 (46,8)
Перименопауза (45-55 лет)	47 (35,9)	17 (22,0)
Постменопауза (55 и старше)	46 (35,1)	24 (31,2)

*– после не радикальной операции по поводу РМЖ

**–после секторальной резекции по поводу узловой формы мастопатии

В общей когорте 7 пациенток имели метахронные злокачественные новообразования (рак яичников, рак шейки матки, колоректальный рак, в 3 случаях – РМЖ, у одной пациентки в анамнезе хондросаркома бедра и рак тела матки).

На дооперационном этапе у 11 пациенток диагностирован неинвазивный РМЖ, после проведения хирургического этапа по данным окончательного гистологического заключения, неинвазивный рак (DCIS) подтвержден в 9 случаях (в 3 случаях выявлен микроинвазивный рост опухоли). У 81 пациентки (60,9%) из группы up-front на дооперационном этапе размер опухоли по данным осмотра и дополнительных методов исследования не превышал 20 мм (сТ1), в 38

случаях (28,6%) размеры опухоли составили 20-50 мм (сТ2), и в 3 случаях размер превышал 50 мм (сТ3). По данным окончательного гистологического исследования на операционном материале в 9 случаях подтвержден неинвазивный рак (DCIS), количество пациентов с pT1 увеличилось до 89 за счет 3 пациенток из группы неинвазивного рака, у которых была выявлена инвазия/микроинвазия и 5 пациенток из группы сТ2, у которых размер узла не превышал 2 см, при этом размеры опухоли не превышали 0,5 см (pT1a) – в 7 случаях, 0,5–1 см (pT1b) – у 21 пациентки и в 61 случае – 1–2 см (pT1c). По клиническим стадиям 9 пациенток с неинвазивной карциномой были отнесены к 0 стадии, 67 (50,4%) пациентов – 1а стадия, 5 человек – 1b стадия, 34 пациента (25,6%) – стадия 2а, в 14 случаях – стадия 2b и у 4 пациенток стадия 3а.

На дооперационном этапе метастатическое поражение с верификацией единичных аксиллярных узлов (сN1) выявлено у 19 пациенток, но по данным заключительного гистологического исследования метастазы (pN1-3) выявлены в 37 случаях.

Больные 2 группы – на диагностическом этапе размеры опухоли преимущественно составляли 2–5 см (сТ2) в 57 случаях, стадия сТ1 и сТ3 – в 7 и 14 случаях соответственно. После проведенной НАХТ по данным операционного материала в половине всех случаев отмечен полный лекарственный патоморфоз опухоли pCR (39 случаев), частичный патоморфоз различной степени RCB-1–3 выявлен в 10 (12,8%), 16 (20,5%), 13 (16,7%) случаях соответственно. За счет успешных курсов НАХТ количество пациентов с pT1 возросло до 24. Размеры опухоли pT2 и pT3 диагностированы в 11 и 4 случаях соответственно.

На диагностическом этапе у пациентов 2 группы (после НАХТ) верифицированное метастатическое поражение аксиллярных ЛУ (сN+) выявлено в 48 случаях (сN+→ypN0 – 21 (43,8%), сN+→ypN+ – 27 (56,2%)). По данным окончательного гистологического исследования после проведенного хирургического этапа количество пациентов с метастатическими ЛУ (ypN+)

сократилось до 29 (сN0→ypN+ 2 (6,7%), сN+→ypN+ 27 (56,2%)), в остальных случаях выявлен полный патоморфоз (pCR). Необходимо отметить, что в этой группе пациентов в 2 случаях (6,7%) выявлены метастазы в ЛУ, которые не диагностированы до начала лечения (сN0→ypN+), в 21 случае (43,8%) отмечен полный патоморфоз метастаза pCR (сN+→ypN0), в 27 случаях (56,2%) выявлены метастазы различного размера и степени патоморфоза (сN+ →ypN+).

Проведенный анализ по стадиям заболевания выявил, что на долю пациентов 1 группы с 1 стадией заболевания пришлось 72 (54,1%) случая, при этом абсолютное большинство (50,4%) на 1a стадию; 2 стадия встречалась в 48 (36,1%) случаях, при этом в 25,6% – без метастатического поражения ЛУ и в 10,5% – 2b стадия, при которой выявлены единичные метастазы в аксиллярных ЛУ, стадия 0 и 3a – наиболее редкие: 9 (6,8%) и 4 (3,0%) соответственно (таблица 10) .

Таблица 10 – Распределение больных по показателям TMN, и стадиям РМЖ

TNM/ стадия	1 группа	2 группа
Количество пациентов (случаев)	131 (133)	77 (78)
сT0 / ycT0	11	0
сT1 /ycT1	81	7
сT2 /ycT2	38	57
сT3/ycT3	3	14
pT0 / ypT0 (in situ, рак Педжета)	9	39
pT1/ypT1 (mi/1a/1b/1c)	89 (–/7/21/61)	24 (–/6/3/15)
pT2/ ypT2	32	11
pT3/ ypT3	3	4
сN0 / ycN0	114	30
сN1/ ycN1	19	46
сN2/ ycN2	0	2
pN0 /ypN0	96	49
pN1/ypN1 (в т.ч.Nmi)	32	21
pN2/ypN2	4	8
pN3/ypN3	1	0
0 стадия (pTis/ ypTx/is ypN0	9 (6,8%)	26 (33,3%)
1 а стадия pT1N0/ ypT1 ypN0	67 (50,4%)	19 (24,4%)
1b стадия pT0–1N1mi	5 (3,7%)	

Продолжение таблицы

2a стадия pT0–1N1/ T2N0/ ypT1 ypN1a	34 (25,6%)	21 (26,9%)
2b стадия pT2N1/ T3N0/ ypT2 ypN0-mi	14 (10,5%)	4 (5,1%)
3a стадия pT0–2N2/ T3N1–2/ ypT2 ypN2a	4 (3,0%)	8 (10,2%)

Во 2 группе пациентов опухолевый процесс чаще выявлялся на 2 стадии – 66 случаев (84,6%), с одинаковой долей 2a и 2b стадии (41,0% и 43,6% соответственно). В 11 случаях (14,1%) выявлена 3a стадия.

При анализе гистологического варианта опухоли в 1 группе в 9 случаях диагностирован неинвазивный рак (в 8 случаях – неинвазивный протоковый рак (DCIS), в 1 случае – рак Педжета в сочетании с протоковым и дольковым раком in situ. В 1 группе преобладали инвазивные карциномы неспецифического типа (NST) – 71 (53,4%) случаев, во 2 группе – 59 (75,6%) наблюдений. Инвазивный дольковый рак встречался в 12 (9,0%) и 4 (5,1%) случаях соответственно, инвазивный протоково-дольковый рак – в 17 (12,8%) и 5 (6,4%) наблюдениях. Карциномы специфического типа выявлены у меньшей части пациентов. В 1 группе чаще диагностировался папиллярный рак – 8 (6,0%) случаев, муцинозный и тубулярный – по 5 случаев (3,8%), апокриновый – 1 (0,8%), инвазивная микропапиллярная, медулярная, крибриформная, микроинвазивная формы – по 1 (0,8%) случаю.

Во 2 группе специфические типы рака представлены муцинозным – 2 (2,6%), папиллярным – 2 (2,6%), апокриновым – 3 (3,8%), плеоморфным – 1 (1,3%) и метастатическим – 2 (2,6%) типами. Подробное распределение по гистологическим типам представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение больных по гистологическим характеристикам и биологическим подтипам опухоли

Признак	1 группа	2 группа
Неинвазивная карцинома (DCIS), рак Педжета	9 (6,8%)	0
Инвазивная карцинома неспецифического типа (NST)	71 (53,4%)	59 (75,6%)
-инвазивный дольковый рак	12 (9,0%)	4 (5,1%)
-инвазивный протоково-дольковый рак	17 (12,8%)	5 (6,4%)
Карциномы специфического типа	5 (3,8%)	2 (2,6%)
-муцинозный рак		
-папиллярный рак	8 (6,0%)	2 (2,6%)
-апокриновый рак	1 (0,8%)	3 (3,8%)
-тубулярный рак	5 (3,8%)	0
-инвазивная микропапиллярная карцинома	2 (1,6%)	0
-медуллярная карцинома	1 (0,8%)	0
-плеоморфный рак	0	1 (1,3%)
-крибриформная карцинома	1 (0,8%)	0
-микроинвазивный рак	1 (0,8%)	0
-метапластический рак	0	2 (2,6%)
Степень злокачественности (инвазивный рак)	n-124	n-78
G1	13 (11,3%)	0
G2	71 (57,1%)	36 (46,2%)
G3	40 (31,6%)	42 (53,8%)
Фенотип опухоли-ИГХ (инвазивный рак)	n-124	n-78
Люминальный А	40 (32,3%)	2* (2,6%)
Люминальный В HER2–	69 (55,6%)	33 (42,3%)
Люминальный В HER2+	7 (5,6%)	19 (24,4%)
HER2+	2 (1,7%)	5 (6,3%)
ТНР	6 (4,8%)	19 (24,4%)
Ki-67(пролиферативная активность)		
< 20	42 (33,9%)	2(2,6%)
≥ 20	82 (66,1%)	76 (97,4%)
Оценка резидуальной опухоли- после НАХТ		n-78
RCB – 0 (bpCR)	-	39 (50,0%)
RCB – 1	-	10 (12,8%)
RCB – 2	-	16 (20,5%)
RCB – 3	-	13(16,7%)

Анализ степени злокачественности опухоли у пациенток 1 группы выявил преобладание новообразований с умеренной степенью злокачественности (G2)-

71 (57,1%), высокодифференцированные раки выявлены в 13 (11,3%) случаев и низкодифференцированные формы в 40 (31,6%) случаев. В группе пациентов после НАХТ чаще встречались низкодифференцированные опухоли (G3) – 42 (53,8%), опухоли с умеренной степенью злокачественности (G2) в 36 случаях (46,2%), высокодифференцированные раки в этой группе не встречались.

При анализе молекулярно-биологических подтипов опухоли по данным ИГХ исследования были выявлены следующие варианты в 1 группе (у пациентов с инвазивным РМЖ n- 124): люминальный А – 32,3 %, люминальный В HER2-негативный– 55,6%, люминальный В HER2-позитивный –7%, HER2-позитивный подтип –2%, ТНР МЖ– 6%. Во 2 группе люминальный А – 2,6%, люминальный В HER2-негативный– 42,3%, люминальный В HER2-позитивный – 24,4 %, HER2-позитивный и ТНР МЖ – в 6,3% и 24,4% случаев соответственно (рисунок 16).

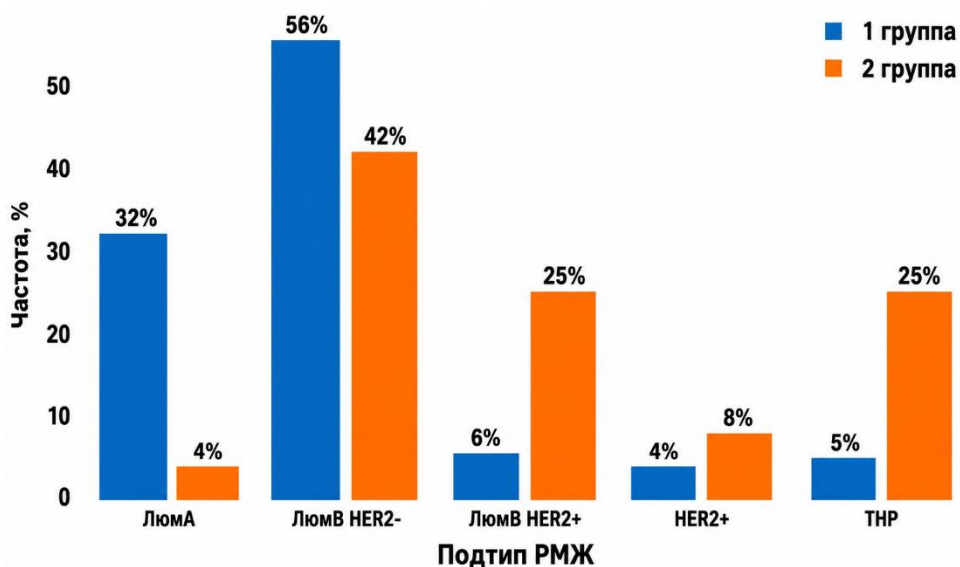


Рисунок 16 – Диаграммы распределения пациенток 1 группы (операция up-front) и 2 группы (операция после НАХТ) по подтипам опухоли

Самыми распространенными схемами НАХТ в нашей когорте стали АС+Т и АС+ТС которые были проведены в 71,5% случаев. Схема с использованием таксанов, препаратов платины и комбинация пертузумаба и трастузумаба (ТСНР) применена у 18 пациентов с HER2-позитивным статусом (23,3%) с высоким

риском рецидива. Схема АС+ТН использована у 4 пациентов (5,2%) с высоким риском рецидива и метастазирования.

В группе пациентов после НАХТ в 39 случаях (50,0%) выявлен полный патоморфоз (pCR) во всех случаях нелюминального HER2-позитивного подтипа, в 74,0% ТНР, в 55% случаев люминального В HER2-негативного рака; худший ответ опухоли наблюдался у люминального В HER-позитивного фенотипа – только в ¼ случаев (24,2%) наблюдался pCR. Неполный патоморфоз с различным объемом остаточной опухолевой нагрузки RCB – I, II, III выявлен в 10 (12,8%), 16 (20,5%), 13 (16,7%) случаях соответственно.

В зависимости от локализации опухоли, размера опухолевого очага выполнялись различные объемы хирургического вмешательства на МЖ (таблица 12). ОСО с различными вариантами онкопластических резекций выполнялись в 2 раза чаще, чем мастэктомии в 1 группе (84 и 49 случаев соответственно), во 2 группе мастэктомия и резекция МЖ выполнялась с одинаковой частотой (по 39 случаев).

Таблица 12 –Распределение больных в зависимости от объема хирургического вмешательства на молочной железе

Объем хирургического вмешательства	1 группа (n=133)	2 группа (n=78)
Органосохранная операция	84 (63,2%)	39 (50,0%)
Мастэктомия	49 (36,8%)	39 (50,0%)

Объем аксиллярной хирургии имел свои отличия в группах (таблица 13). Всем пациентам выполнена БСЛУ, после получения срочного гистологического исследования по статусу СЛУ (наличие метастазов) в 1 группе пациентов расширение объема аксиллярной хирургии до АЛД выполнено в 25 случаях (18,8%), во 2 группе – в 32 случаях (41%).

Таблица 13 – Распределение больных в когортах в зависимости от объема хирургического вмешательства на регионарном лимфоколлекторе

Вид вмешательства	1 группа (n=133)	2 группа (n=78)
БСЛУ	108 (81,2%)	46 (59,0%)
БСЛУ+АЛД	25 (18,8%)	32 (41,0 %)

При проведении исследования с УЗКП контрастирование лимфатических протоков и ЛУ в аксиллярной области не было выявлено в 11 случаях (5,2%), из них в 4 случаях у пациенток 1 группы и в 7 случаях после НАХТ. По данным планового гистологического исследования операционного материала в 7 случаях метастазы выявлены не были (из них 4 случая- конверсия ycN1–ypN0). В 4 случаях выявлены макрометастазы (2 пациентки с метастазом в 1 СЛУ из группы 1 с операцией up-front и 2 пациентки после НАХТ – в одном случае поражен один СЛУ, во втором случае – метастазы в 9 ЛУ).

Детекции СЛУ с трассировкой РФП не была достигнута в 21 случае (10%), что проявлялось отсутствием или крайне низкой интенсивностью сигнала при детекции накопления радиоколлоида с применением портативного гамма-детектора GammaFinder. Применение метода двойной трассировки с гибридным использованием УЗКП и радиоколлоида не позволило визуализировать СЛУ в 7 наблюдениях (3,3%) (таблица 14).

В ходе выполнения методики с интрадермальным применением УЗКП в 1 группе выявлено 146 СЛУ (1,1 ЛУ на один случай).

Частота детекции СЛУ у пациентов 1 группы методикой КУЗИ составила 97% (95%ДИ 92,5–98,8%), при использовании РФП – 91,7% (95%ДИ 85,8–95,3%), при комбинированном способе трассировки – 97,7% (95%ДИ 93,6–99,2%). Конкордантность между двумя методиками составила 93%. Учитывая высокую эффективность РФП при детекции СЛУ, за последнее десятилетие эта методика зарекомендовала себя как надежный способ идентификации СЛУ и в настоящее

время рассматривается в большинстве зарубежных и отечественных клиник в качестве «золотого стандарта».

Таблица 14 –Показатели детекции сигнального лимфатического узла при использовании УЗКП и РФП (99mTc-меченный коллоид)

1 группа (n=133)	КУЗИ	РФП		Всего
		СЛУ не выявлен	СЛУ выявлен	
	СЛУ не выявлен	3	1	4
	СЛУ выявлен	8	121	129
	Всего	11	122	133
2 группа (n=78)	КУЗИ	РФП		Всего
		СЛУ не выявлен	СЛУ выявлен	
	СЛУ не выявлен	4	3	7
	СЛУ выявлен	6	65	71
	Всего	10	68	78
Вся когорта (n=211)	КУЗИ	РФП		Всего
		СЛУ не выявлен	СЛУ выявлен	
	СЛУ не выявлен	7	4	11
	СЛУ выявлен	14	186	200
	Всего	21	190	211

В связи с этим одной из задач проведенного нами исследования явилась оценка не меньшей эффективности методики выявления СЛУ с использованием УЗКП по сравнению со стандартным радиоизотопным подходом, а также подтверждение его клинической значимости (в пределах допустимого Δ) при наличии дополнительных преимуществ, включая безопасность, хорошую переносимость, упрощенную логистику и более низкую стоимость.

В этой группе пациентов методика детекции СЛУ с применением УЗКП была не менее эффективна, чем при использовании РФП, с разницей +5,4% (95%ДИ -0,5-11,5%), что удовлетворяло статистическому критерию не меньшей эффективности (non-inferiority).

Во второй группе (после НАХТ) методикой КУЗИ было выявлено 82 СЛУ (из них в 4 случаях по 2 ЛУ). Частота детекции СЛУ при использовании КУЗИ составила 91% (95%ДИ 82,6–95,6%), при использовании РФП – 87,2% (95%ДИ

78–92,9%), при комбинации двух способов трассировки – 94,9% (95%ДИ 87,5–98%), конкордантность составила 88%. Разница Δ +3,9% (95%ДИ -6,3–14,1%) удовлетворяло статистическому критерию не меньшей эффективности детекции СЛУ при использовании УЗКП в сравнении с радиоизотопной методикой.

При анализе общей когорты методикой с применением УЗКП было выявлено 228 СЛУ. Частота детекции СЛУ при КУЗИ составила 94,8% (95%ДИ 90,9–97,1%), при применении РФП – 90% (95%ДИ 85,3–93,4%), комбинация обеих методик детекции – 96,7% (95%ДИ 93,3–98,4%). Конкордантность между двумя методами составила 91%. Детекция СЛУ методикой КУЗИ была не менее эффективна, чем при использовании РФП, с разницей +4,7% (95%ДИ -0,4–10%), что удовлетворяло статистическому критерию не меньшей эффективности (non-inferiority). Сведения о показателях частоты детекции с использованием методик трассировки, конкордантности и показателях non-inferiority обобщены в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели частоты детекции, конкордантности и non-inferiority с использованием методик с применением УЗКП и РФП

	Частота детекции			Конкордант. (%)	Non-inferiority, Δ (%, 95%ДИ)	Кол-во СЛУ при КУЗИ
	КУЗИ, (%, 95%ДИ)	РФП, (%, 95%ДИ)	КУЗИ+РФП (%, 95%ДИ)			
1 группа	97,0 (92,5-98,8)	91,7 (85,8-95,3)	97,7 (93,6-99,2)	93	+5,4% (-0,5-11,5%)	146
2 группа	91,0 (82,6-95,6)	87,2 (78-92,9)	94,9 (87,5-98)	88	+3,9 (-6,3-14,1)	82
Общая когорта	94,8 (90,9-97,1)	90,0 (85,3-93,4)	96,7 (93,3-98,4)	91	+4,7% (-0,4-10)	228

По результатам окончательного гистологического исследования метастатическое поражение СЛУ было выявлено в 61 случае (28,9%); из них – 33 случая (24,8%) в 1 группе и 28 случаев (35,9%) – во 2 группе. Частота детекции

СЛУ в группе пациентов с метастатическим поражением ЛУ на предоперационном этапе с использованием УЗКП составила 95,1% (95%ДИ 86,5–98,3%), с использованием РФП – 91,8% (95%ДИ 82,2–96,4%). В группе пациентов без метастатического поражения ЛУ (150 случаев) частота детекции СЛУ с применением УЗКП составила 94,7% (95%ДИ 89,8–97,3%), с использованием РФП – 89,3% (95%ДИ 83,4–93,3%). Таким образом, КУЗИ не менее эффективно при детекции СЛУ при аксиллярном метастатическом поражении (точный тест Фишера $p=0,71$).

Кроме показателя коэффициента детекции СЛУ с применением УЗКП проведен анализ и расчет диагностических показателей аксиллярного стадирования с использованием методики КУЗИ. Показатели чувствительности, специфичности и точности методики оценивали только среди пациентов, у которых был получен валидный результат исследования (успешная детекция СЛУ с применением КУЗИ). Случаи с отсутствием идентифицированного СЛУ не включались в расчет диагностических показателей, т.к. в этих наблюдениях отсутствует интерпретируемый (положительный/отрицательный) диагностический вывод. Таким образом, показатели информативности теста отражают его диагностические свойства при условии успешного выполнения методики, а доля технических неудач рассматривается как отдельный параметр, характеризующий воспроизводимость и применимость метода в клинической практике (результаты приведены выше).

В исследуемой когорте в двух случаях выявлены метастазы в интрамаммарном ЛУ (в одном случае – ИОК, во втором случае – макрометастаз) без метастатических ЛУ в аксиллярной области (по классификациям TNM/AJCC-8 интрамаммарные ЛУ относятся к аксиллярным ЛУ уровня I), по этой причине эти случаи отнесены к ложноотрицательным. Кроме этого, к ложноотрицательным случаям отнесены 4 случая, когда при окончательном

гистологическом исследовании выявлены метастазы в аксиллярных ЛУ, но методикой КУЗИ был идентифицирован другой ЛУ. В итоге, в общей когорте выявлено 6 ложноотрицательных случаев. Ложноположительные случаи не выявлены. Исходя из полученных данных диагностические показатели методики КУЗИ при аксиллярном стадировании составили:

Чувствительность методики:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\% = \frac{61}{61 + (4 + 2)} \times 100\% = 91,0\%.$$

Где: 61– число истинно-положительных случаев (ИП); 4– случаи, когда методика КУЗИ не выявила СЛУ с метастазами; 2– случаи метастазов в интрамаммарном ЛУ.

Специфичность методики:

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \times 100\% = \frac{139}{139 + 0} \times 100\% = 100\%.$$

Где: 139– число истинно-отрицательных случаев (ИО), 0– количество ложноположительных результатов (ЛП).

Точность методики:

$$\text{Точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}} \times 100\% = \frac{61 + 139}{61 + 139 + 0 + 6} \times 100 = 97,1\%.$$

4.2 Оценка особенностей лимфатической перфузии в сигнальном лимфатическом узле с использованием УЗКП

Для повышения диагностической эффективности методики КУЗИ и корректной интерпретации характеристик лимфатической перфузии требуется анализ качественных и количественных параметров, полученных в ходе исследования.

4.2.1 Диагностические и прогностические возможности КУЗИ с использованием качественных характеристик

Качественные признаки, полученные в ходе контрастирования, позволяют описать воспроизводимый тип распределения УЗКП в ЛУ, отражающий особенности лимфатической перфузии (паттерн контрастирования) с выделением вариантов, ассоциированных с метастатическими изменениями ЛУ. Количественные показатели по кривой «время–интенсивность» (TIC)–временные и амплитудно-временные метрики– снижают субъективность визуальной оценки специалистом, проводящим исследование, и обеспечивают объективизацию характеристик контрастирования. В свою очередь, это позволяет стандартизировать особенности лимфатической перфузии в ЛУ между пациентами и подгруппами, проводить статистический анализ, определять пороговые значения, формировать прогностические модели и оценивать диагностическую эффективность методики. Совместное использование качественного и количественного подхода позволяет одновременно учитывать особенности распределения УЗКП, кинетику его поступления и вымывания, повышая точность стратификации, что позволяет интерпретировать и включать полученные результаты в протоколы обследования больных РМЖ.

В рамках проведенного исследования использовалась разработанная унифицированная схема оценки распределения УЗКП в СЛУ при внутрикожном параареолярном введении УЗКП на стороне поражения. Схема основана на визуальной оценке характера лимфатической перфузии в ЛУ и включает шесть типов паттернов, что позволяет стратифицировать и стандартизировать выявленные особенности перфузии и формировать заключение о вероятности метастатического поражения СЛУ.

Контрастные паттерны (I–V) были разделены на 2 группы в зависимости от однородности распределения УЗКП в структурах ЛУ: с гомогенным и гетерогенным распределением (рисунок 17).



Рисунок 17 – Схема стратификации СЛУ по паттернам в зависимости от интенсивности и однородности распространения УЗКП (тип I–VI)

В зависимости от интенсивности усиления группа гомогенного контрастирования была разделена на паттерн I – с интенсивным усилением (ЛУ равномерно и быстро накапливает УЗКП по всей паренхиме, без видимых зон дефектов перфузии) и паттерн II – однородное распределение со слабым эхо-усилением. ЛУ группы с гетерогенным распределением УЗКП были стратифицированы на паттерны в зависимости от объема аконтрастных зон, занимающих ЛУ: паттерн III – очаговые дефекты перфузии, занимающие менее 50% объема ЛУ (изолированные участки снижения или отсутствия накопления УЗКП при сохраненном основном фоне), паттерн IV – обширные зоны дефектов перфузии занимают более 50% объема ЛУ, паттерн V – дефекты перфузии составляют более 50% объема ЛУ с характерным периферическим (кольцевидным или полукольцевидным) распределением УЗКП. Паттерн VI (аконтрастный тип) – главная особенность этого паттерна состоит в визуализации контрастированного протока/протоков, который прослеживается до ЛУ, который не накапливает контраст, но четко визуализируется в этой же проекции на референсной части экрана в В-режиме (рисунок 18).

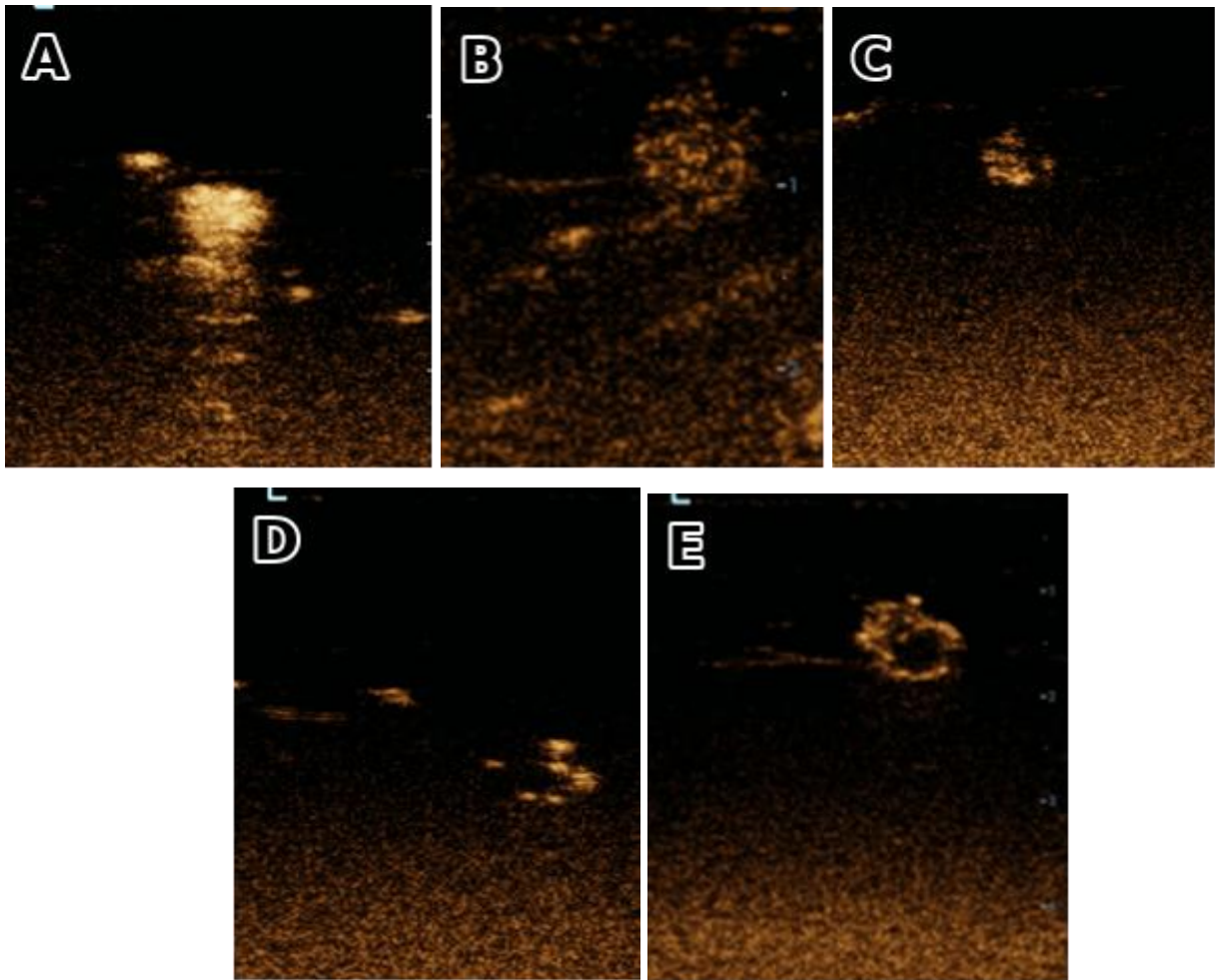


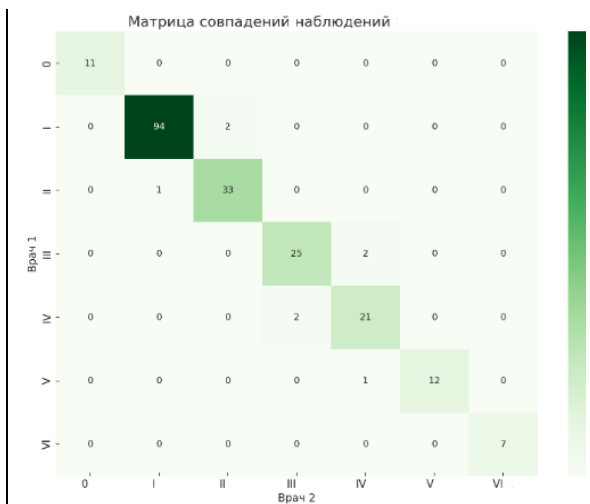
Рисунок 18 – Паттерны контрастирования (эхোগраммы) **А** - I тип (быстрое и равномерное контрастирование всех частей ЛУ, дефекты перфузии не выявлены); **В** –II тип (однородное распределение УЗКП со слабым усилением); **С**– III тип (неравномерное распределение УЗКП, аконтрастные зоны занимают <50% объема ЛУ, **Д** – IV тип (гетерогенное распределение УЗКП с множественными аконтрастными участками (>50% объема ЛУ); **Е** – V тип (периферическое/кольцевидное) распределение УЗКП

Для оценки воспроизводимости стратификации особенностей контрастирования СЛУ по паттернам проводился анализ межнаблюдательного согласия (interobserver agreement), который оценивался с использованием коэффициента каппа Коэна (κ) между двумя независимыми специалистами (врачами УЗ-диагностики с разным стажем и опытом работы), проводившими визуальную оценку и анализ параметров контрастирования. Каждый из них независимо друг от друга в режиме постобработки классифицировал

изображения и проводил анализ видеопетли с контрастированием СЛУ по предложенной системе из шести паттернов контрастирования (таблица 16).

Таблица 16 – Таблица и матрица совпадений межнаблюдательной согласованности между двумя специалистами (I/II) при оценке паттернов контрастирования (I-VI)

Специалист I \ Специалист II	0	II.1	II.2	II.3	II.4	II.5	II.6
I.0	11	0	0	0	0	0	0
I.1	0	94	2	0	0	0	0
I.2	0	1	33	0	0	0	0
I.3	0	0	0	25	2	0	0
I.4	0	0	0	2	21	0	0
I.5	0	0	0	0	1	12	0
I.6	0	0	0	0	0	0	7



В нашем исследовании коэффициент каппы Коэна составил 0,95, что соответствует категории "почти полное согласие" (по интерпретации шкалы Landis-Koch (0,81–1,00)). Абсолютное совпадение в интерпретации паттерна наблюдалось в подавляющем большинстве случаев (например, 94 случая из 96 для паттерна I.1 и 33 из 34 для паттерна I.2). В редких случаях наблюдалось минимальное расхождение, например, 2 случая между I.2 и I.1, что может объясняться минимальным отличием визуальных признаков между соседними паттернами. Существенных перекрестных ошибок между дистантными паттернами (например, I.1 и I.6) не выявлено.

Полученные данные подтверждают высокую межнаблюдательную воспроизводимость стратификации особенностей контрастирования на паттерны, что позволяет рассматривать предложенную классификацию как надежный инструмент для клинического применения.

В нашем исследовании анализ особенностей распределения УЗКП в структурах ЛУ выявил различия между пациентами 1 и 2 группы по ряду паттернов контрастирования, данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Распределение паттернов КУЗИ в идентифицированном СЛУ в 1 и 2 группе пациентов

Паттерн	1 группа (n = 133)	2 группа (n = 78)	p-value
0 (СЛУ не выявлен)	4 (3,0%)	7 (9,0%)	0,104
I	73 (54,9%)	23 (29,5%)	<0,001
II	22 (16,5%)	12 (15,4%)	1,000
III	17 (12,8%)	10 (12,8%)	1,000
IV	8 (6,0%)	15 (19,2%)	0,005
V	7 (5,3%)	6 (7,7%)	0,557
VI	2 (1,5%)	5 (6,4%)	0,104

В 1 группе (с операцией up-front) в 54,9% случаев преобладал паттерн I, соответствующий интенсивному гомогенному контрастированию, во 2 группе (после НАХТ) данный тип контрастирования наблюдался только в 29,5% случаев ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о сохраненной архитектонике ЛУ у пациентов без предшествующего лечения. Паттерн IV с множественными дефектами перфузии (более 50% объема ЛУ), встречался в три раза чаще (19,2%) у пациентов 2 группы по сравнению с группой up-front (6,0%), $p = 0,005$. Паттерны II, III, V, VI не продемонстрировали статистически значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$), при этом частота их встречаемости оставалась сравнительно стабильной. Например, паттерны II и III регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах, тогда как периферическое контрастирование и аконтрастный паттерн (V и VI) отмечались реже и статистически значимо не различались. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что НАХТ значительно влияет на характер распределения УЗКП (ремоделирование ЛУ, склеротические изменения), снижая частоту гомогенного контрастирования, увеличивая вероятность визуализации аконтрастных дефектов перфузии.

Для выявления факторов, способствующих возникновению гетерогенного контрастирования, был проведен анализ частоты метастатического поражения, количества пораженных ЛУ, а также типа метастаза в каждом паттерне как в общей когорте, так и по отдельным группам.

Одно из ключевых направлений исследования – анализ характера контрастирования ЛУ (паттернов контрастирования) как предиктора метастатического поражения. В нашем исследовании проведен анализ этих особенностей в 1 группе с операцией up-front, 2 группе (после НАХТ) и в общей когорте.

4.2.1.1 Особенности контрастирования и прогнозирования метастатического поражения СЛУ в 1 группе пациентов (up-front)

В 1 группе пациентов методика с применением УЗКП не позволила выявить СЛУ в 4 случаях, из которых у 2 пациенток по данным гистологического исследования операционного материала выявлены макрометастазы. При анализе особенностей контрастирования СЛУ в данной группе пациентов зарегистрировано ожидаемое постепенное увеличение вероятности метастазов от гомогенных паттернов (I–II) к гетерогенным (III–V) и аконтрастному (VI) паттерну. Для оценки диагностической значимости различных паттернов контрастирования при КУЗИ были проанализированы данные в зависимости от риска наличия метастазов, их вида и размера в когорте up-front ($n=133$) (таблица 18).

Паттерн I: отсутствие метастазов отмечено в 63 (86,3%) случаях; метастазы выявлены в 13,7% случаев. Данный паттерн соответствует низкому риску выявления метастатического поражения. Статистически значимые различия выявлены при сравнении с паттернами гетерогенного распределения УЗКП (p (I–IV)=0,01, p (I–V)=0,047).

Таблица 18 – Диагностическая значимость паттернов контрастирования в зависимости от риска наличия метастазов, их вида и размера в когорте пациентов с операцией up-front, n=133

Паттерн	0 (n=4), абс, %	I (n=73) абс, %	II (n=22) абс, %	III (n=17) абс, %	IV (n=8) абс, %	V (n=7) абс, %	VI (n=2) абс, %	p
0 мтс в СЛУ	2 (50,0)	63 (86,3)	19 (86,4)	12 (70,6)	1 (12,5)	2 (28,6)	0	$<0,001$ $p(I-IV)$ $= 0,01$; $p(I-V) =$ $0,047$; $p(II-IV)$ $= 0,01$
Мтс	2 (50,0)	10 (13,7)	3 (13,6)	5 (29,4)	7 (87,5)	5 (71,4)	2 (100)	$<0,001$ $p(I-IV)$ $= 0,01$; $p(I-V) =$ $0,047$; $p(II-IV)$ $= 0,01$
Мтс в 1 СЛУ	2 (50,0)	8 (11,0)	3 (13,6)	5 (29,4)	3 (37,5)	2 (28,6)	1 (50,0)	0,037
Мтс в 2 СЛУ	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	1 (14,3)	1 (50,0)	0,003
Мтс в 3 СЛУ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	2 (28,6)	0 (0,0)	0,003
Размер мтс (мм)	3,5 (0,7)	3,9 (2,1)	4,7 (0,6)	3,0 (1,2)	3,6 (0,8)	5,6 (3,6)	4,5 (0,7)	0,488
МакроМТС	2 (50,0)	9 (12,3)	3 (13,6)	4 (23,5)	7 (87,5)	5 (71,4)	2 (100,0)	$<0,001$ $p(I-IV)$ $= 0,01$; $p(I-V) =$ $0,047$; $p(II-IV)$ $= 0,01$
МикроМТС	0 (0,0)	4 (5,5)	0	1 (5,9)	0	0	0	0,851
ИОК	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0	0	0	0	1

Паттерн II: 19 (86,4%) пациенток – без метастазов; в 3 случаях (13,6%) – метастатическое поражение ЛУ. Прогностическая значимость паттерна II сопоставима с паттерном I, но статистически уступает паттерну IV ($p(II-IV)=0,01$).

Паттерн III: в 12 случаях (70,6%) метастазы не выявлены; у 5 пациенток (29,4%) – метастатическое поражение, что соответствует промежуточному риску при прогнозировании метастазов.

Паттерн IV: отсутствие метастазов отмечено у 1 пациентки (12,5%), метастатическое поражение ЛУ – в 7 случаях (87,5%). Данный паттерн характеризуется высоким прогностическим риском наличия метастазов и демонстрирует достоверные статистические различия по сравнению с паттернами I и II ($p<0,001$).

Паттерн V: отсутствие метастазов – в 2 случаях (28,6%), в 5 случаях (71,4%) – метастазы. Характеризуется высоким (близким к IV паттерну), но менее выраженным уровнем риска выявления метастатического поражения ЛУ.

Паттерн VI: во всех случаях (100%) выявлены метастазы, что говорит о максимальном уровне риска выявления метастаза при визуализации данного типа накопления УЗКП у пациенток этой когорты. Таким образом, по признаку прогнозирования выявления метастатического поражения ЛУ общие сравнения значимы ($p<0,001$), что подтверждает диагностическую стратификацию риска по паттернам в 1 когорте (up-front).

По мере выраженности гетерогенности контрастирования ЛУ отмечена тенденция увеличения количества метастатических аксиллярных ЛУ (от единичных к множественным). Один метастатический ЛУ чаще выявлялся при паттернах I–III – 11 случаев (29%), также часто присутствовал и при гетерогенных паттернах (IV–VI), $p=0,037$. Два метастатических ЛУ выявлялись чаще при паттернах IV–VI – 37,5–50%, $p=0,003$. Вовлечение в метастатический процесс трех и более ЛУ практически не отмечено в паттернах I–III и появляются при паттернах IV–VI – 12,5–28,6%; $p=0,003$. Таким образом, паттерны IV–VI ассоциированы не только с фактом наличия метастаза, но и с бóльшим количеством метастатических ЛУ, что имеет прямое тактическое значение для клинического применения.

Проведенная оценка среднего значения размера метастаза не выявила существенных различий между паттернами ($p=0,488$), то есть «более злокачественный» паттерн не обязательно ассоциирован с большим

метастатическим очагом в этой когорте. Это согласуется с тем, что контрастный паттерн отражает совокупность перфузионно-структурных изменений и не сводится лишь к линейным размерам ЛУ и наличию дефектов перфузии, обусловленных зоной и объемом метастатического очага.

Анализ типа метастатического поражения выявил тенденцию к перераспределению случаев в сторону паттернов IV–VI, характеризующих более неблагоприятный профиль перфузии: при IV паттерне – 87,5%, при паттерне V – 71,4%, при VI паттерне – 100%. Для паттернов I–II доля макрометастазов отмечена в пределах 12–14% (статистически значимые сравнения $p < 0,001$ в парах I–IV, I–V, II–IV паттернов). Таким образом, стратификация по паттернам может служить индикатором определения макрометастаза.

Доля микрометастазов и ИОК в 1 группе пациентов незначительная и различия между паттернами не выявлены ($p = 0,851$, $p = 1,0$ соответственно), что ожидаемо в силу отсутствия или минимального влияния таких видов метастазов на архитектуру ЛУ и перфузионные характеристики.

Качественная модель (стратификация по паттернам) продемонстрировала диагностические возможности в прогнозировании метастазов в ЛУ: чувствительность составила 55,9%, специфичность – 84,8%, точность – 77,4%, что обеспечивает низкую долю ложноположительных заключений при умеренной чувствительности (AUC=0,72, максимальный индекс Юдена на уровне 0,407) выявлен при паттерне III и выше (диагностически обоснованный порог) (таблица 19). Количественные характеристики, на основании которых проводилось построение кривой «время–интенсивность» (TIC) включали временные, амплитудные параметры лимфатической перфузии и их комбинацию.

Таблица 19 – Диагностические показатели качественных признаков контрастирования (паттернов) в 1 группе (up-front)

Паттерн	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	PPV	NPV
I и выше	94,1	20,0	25,6	0,248	0,500
II и выше	64,7	65,7	65,4	0,393	0,844
III и выше	55,9	84,8	77,4	0,559	0,848
IV и выше	41,2	97,0	82,7	0,824	0,828
V и выше	20,6	98,0	78,2	0,778	0,782
VI	5,9	100	75,9	1,000	0,756

I. Временные параметры отражают различные характеристики динамики wash-in и wash-out.

1. Время появления контраста (AT) – момент на ТИС, когда интенсивность в зоне интереса впервые превышает заданный порог относительно базовой линии

2. Время нарастания контрастирования (RT, Rise Time): соответствует интервалу от появления контраста до достижения пиковой интенсивности, рассчитывается как $RT = TTP - AT$.

3. Время до максимума контрастирования (TTP, Time to Peak): момент достижения максимальной интенсивности сигнала от УЗКП.

4. Время снижения / время «wash-out» (FT, Fall Time / Wash-out Time): определяется как $FT = T_0 - TTP$ и отражает интервал от пиковой интенсивности до клиренса контраста (где T_0 – момент окончания записи/наблюдения).

II. Амплитудный параметр (PKI): характеризует пиковую интенсивность контрастирования и ТИС в пределах общей зоны интереса и отражает уровень перфузии, демонстрируя максимальную степень контрастного усиления.

III. Комбинированные амплитудно-временные параметры: интегрируют метрики интенсивности и временные характеристики.

1. Наклон восходящей части кривой (AS, Ascending Slope): показатель скорости усиления сигнала в фазу wash-in; рассчитывается как $(I_{\max} - I_{AT})/RT$, где $I_{\max}$ – максимальная интенсивность, I_{AT} – интенсивность в момент появления контраста, RT – время нарастания.
2. Наклон нисходящей части кривой (DS, Descending Slope): скорость снижения от пика до окончания наблюдения; рассчитывается как $(I_{\max} - I_{AT})/FT$.
3. Отношение наклонов (SR, Slope Ratio): показатель, рассчитываемый как отношение DS к AS, отражающий соотношение скоростей усиления и вымывания УЗКП.

Оценка количественных характеристик контрастирования выявленного СЛУ у пациентов 1 группы выполнена во всех случаях кроме 4 случаев, в которых СЛУ не был идентифицирован, и 2 случаев с VI (аконтрастным) паттерном, что не позволило провести количественный анализ; таким образом, количественные параметры были рассчитаны для 127 случаев. Анализ значений количественных параметров в каждом паттерне выявил 3 признака (PKI, AT и AS), которые демонстрировали достоверные различия между паттернами, что подтверждает их клиническую значимость (таблица 20).

Таблица 20 – Средние значения количественных показателей по I–V паттернам и *p*-value (по тесту Краскела–Уоллиса) (группа up-front), n=127

Показатель	Паттерн I (n=73)	Паттерн II (n=22)	Паттерн III (n=17)	Паттерн IV (n=8)	Паттерн V (n=7)	<i>p</i> (Kruskal–Wallis)
PKI	20,07	10,5	16,91	8,06	10,90	<0,001 (I-IV, I-V, II/III, III/IV)
AT	26,90	37,67	9,28	30,0	18,66	0,006 (I-IV, I-V, II/III, III/IV)
RT	63,3	159,40	85,33	38,24	92,37	0,12
TTP	94,15	174,35	94,65	68,24	110,53	0,27

Продолжение таблицы

AS	0,70	0,3	0,37	0,40	1,08	0,02
DS	1,85	1,27	2,21	1,94	1,99	0,25
SR	10,85	23,15	20,39	9,85	21,66	0,092
FT	14,45	6,23	6,93	6,8	9,8	0,195

Для оценки различий количественных показателей PKI, AT и AS между группами паттернов I–V выполнен сравнительный анализ распределений с использованием непараметрического подхода из-за отклонения данных от нормального распределения. Результаты представлены в виде диаграмм размаха; статистическую значимость межгрупповых различий оценивали тестом Краскела–Уоллиса.

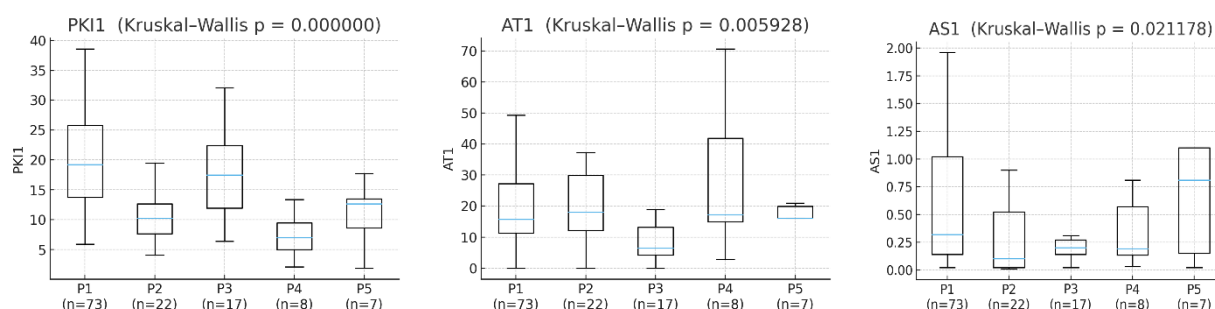


Рисунок 19 – Диаграммы размаха распределения PKI, AT и AS в группах паттернов I-V (n указано под группами). Различия между группами статистически значимы (тест Краскела–Уоллиса): PKI – $p < 0,001$; AT – $p = 0,006$; AS – $p = 0,02$

На основе значимых количественных признаков контрастирования PKI, AT, AS сформирована логистическая модель, cut-off определены по критерию Юдена. По данным анализа модель с количественными характеристиками продемонстрировала следующие диагностические возможности: чувствительность – 75,8%, специфичность – 59,6%, площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,686 – умеренная дискриминационная способность (рисунок 20).

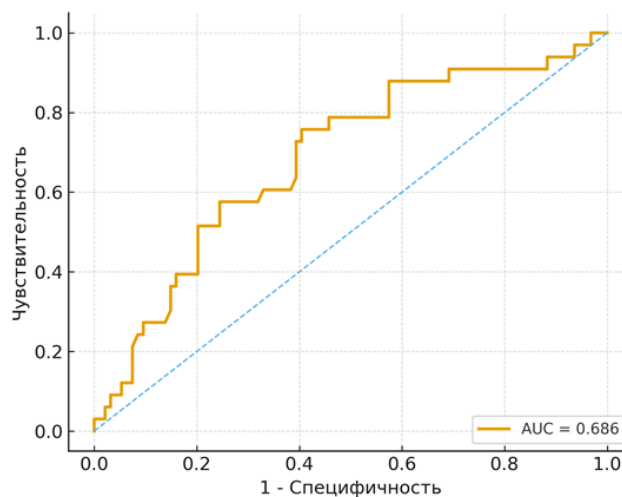


Рисунок 20 – ROC-кривая количественной модели; AUC (ROC) = 0,686

Для прогнозирования метастатического поражения СЛУ было проведено сравнение качественной модели (основанной на паттернах) и количественной модели (использующей статистически значимые параметры). Затем была создана логистическая модель, комбинирующая значимые качественные признаки и количественные переменные, для которых пороговое значение определялось с помощью критерия Юдена (таблица 21).

Таблица 21 – Диагностические возможности моделей прогнозирования метастатического поражения СЛУ в 1 группе up-front (k-паттерн, PKI, AT, AS-количественные показатели)

Модель	AUC	Cut-off	Чувст-ть, %	Спец-ть, %	Точность, %
Качественная (k)	0,722	0,402	55,9	84,8	77,4
Количественная (PKI+AT+AS)	0,686	0,249	75,8	59,6	63,8
Комбинированная (k+PKI+AT+AS)	0,728	0,347	60,6	87,2	80,3

Комбинация значимых количественных параметров (PKI – как показателя пиковой интенсивности, AT – времени начала усиления, AS – наклона wash-in) продемонстрировала $AUC(ROC) = 0,686$ с оптимальным порогом 0,249. В точке Юдена чувствительность составила 75,8%, специфичность – 59,6%, точность – 63,8. По сравнению с качественным подходом, количественная модель увеличивает вероятность выявления метастазов (увеличение чувствительности), но ценой снижения показателей специфичности (рисунок 21).

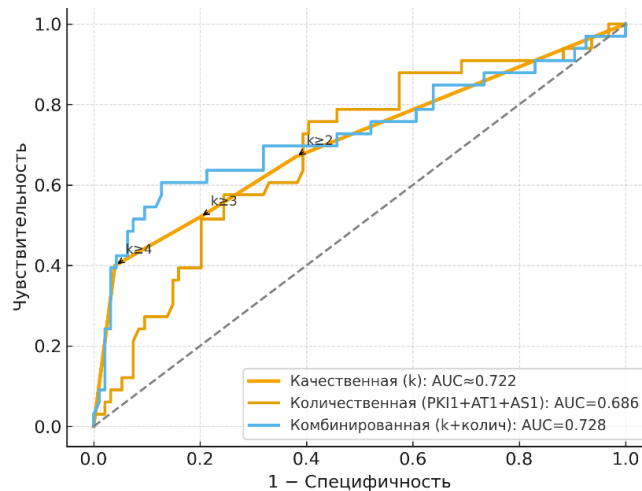


Рисунок 21 – ROC-кривые качественной, количественной и комбинированной модели в 1 когорте; $AUC(ROC_{1,2,3}) = 0,722/0,686/0,728$. Различия в интегральной дискриминационной способности (AUC) и в рабочих точках по критерию Юдена

Интеграция качественного признака (стратификация на паттерны) и статистически значимых количественных показателей повысила интегральные диагностические показатели: $AUC(ROC) = 0,728$ (порог Юдена = 0,347), чувствительность составила 60,6%, специфичность – 87,2%, точность – 80,3. Комбинированная модель продемонстрировала лучший баланс между ложноположительными и ложноотрицательными результатами, обеспечив баланс и одновременное повышение точности с сохранением показателей высокой специфичности.

4.2.1.2 Особенности контрастирования и прогнозирования метастатического поражения СЛУ в группе пациентов после НАХТ (2 группа)

В группе пациентов, поступивших на хирургический этап лечения после НАХТ, проведено 78 исследований; методика КУЗИ с трансдермальным применением УЗКП не позволила идентифицировать СЛУ в 7 случаях (из которых в 2 случаях по данным окончательного гистологического исследования выявлен метастаз).

Во 2 группе пациентов характеристика контрастирования ЛУ и паттерны сохраняли ожидаемую тенденцию при метастатическом поражении (выше при гетерогенных и аконтрастном паттернах), но статистически значимых различий между паттернами внутри этой группы больных по ключевым признакам не было выявлено ($p > 0,05$): наличию/отсутствию метастазов ($p = 0,365$), распределению в зависимости от количества метастатических ЛУ (1, 2, ≥ 3 ; $p = 0,372$; 0,134; 0,131), типу метастаза ($p = 0,462$; 0,37; 0,070) (таблица 22).

Таблица 22 – Диагностическая информативность паттернов контрастного усиления при прогнозировании риска выявления метастатического поражения, типа и размера метастаза во 2 группе пациентов (после НАХТ), $n = 78$

паттерн	0 (n=7)	I (n=23)	II (n=12)	III (n=10)	IV (n=15)	V (n=6)	VI (n=5)	p
0 мтс в СЛУ	5 (71,4%)	17 (73,9%)	10 (83,3%)	5 (50,0%)	7 (46,7%)	3 (50,0%)	3 (60,0%)	0,365
Мтс	2 (28,6%)	6 (26,1%)	2 (16,7%)	5 (50,0%)	8 (53,3%)	3 (50,0%)	2 (40,0%)	0,365
мтс в 1 СЛУ	1 (14,3%)	2 (8,7%)	1 (8,3%)	4 (40,0%)	3 (20,0%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0,372
мтс в 2 СЛУ	1 (14,3%)	3 (13,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (33,3%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	0,134
мтс в 3 СЛУ	0 (0,0%)	1 (4,3%)	1 (8,3%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)	1 (20,0%)	0,131
Размер МТС, мм	6,5 (4,9)	4,0 (1,6)	5,0 (0,0)	8,6 (8,1)	3,8 (1,6)	4,0 (1,7)	6,5 (0,7)	0,382
МакроМТС	2 (28,6%)	6 (26,1%)	2 (16,7%)	4 (40,0%)	8 (53,3%)	3 (50,0%)	2 (40,0%)	0,462
МикроМТС	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	0,370
ИОК	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	0,070

Доля пациентов без метастазов по данным заключительного патоморфологического исследования составила от 83,3% (паттерн II) до 46,7–50,0% (паттерны IV–V); с метастазами – от 16,7% до 53,3% при соответствующих паттернах. При анализе по признаку наличия метастазов статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,365$), что отличалось от данных, полученных в 1 группе (up-front) и связано с морфологическими изменениями архитектоники ЛУ на фоне проведенного системного лечения, ремоделированием ЛУ (remodeling/treatment effect), изменением путей распределения лимфы.

Анализ зависимости количества метастатических аксиллярных ЛУ от особенностей контрастирования ЛУ выявил более высокую частоту встречаемости III паттерна (40%) при единичном метастатическом ЛУ; два и более пораженных аксиллярных ЛУ встречались преимущественно при гетерогенных (IV–V) типах паттернов. Однако ни один из тестов не достиг статистической значимости ($p>0,05$). Данное наблюдение может указывать на определенную тенденцию, но для ее статистической валидации требуется анализ на более крупной выборке пациентов.

Размеры метастазов варьировали от 3,8 до 8,6 мм; статистически значимых различий при различных паттернах выявлено не было ($p=0,382$). Макрометастазы преимущественно наблюдались при паттернах IV и V (до 53,3%), однако разница также оказалась статистически незначимой ($p=0,462$). Микрометастазы и ИОК встречались крайне редко, без достоверных различий по паттернам.

При проведении ROC-анализа при прогнозировании статуса СЛУ у больных после НАХТ в зависимости от паттерна контрастирования площадь под кривой AUC составила 0,621 ($p<0,0001$), что соответствует умеренной (на нижней границе) дискриминационной способности модели (рисунок 22).

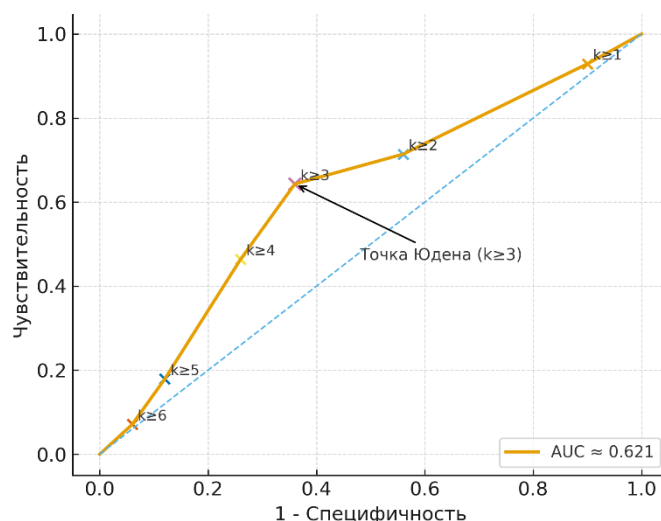


Рисунок 22 – ROC-кривая при прогнозировании статуса СЛУ в зависимости от паттерна у больных 2 группы после НАХТ (качественная модель)

Паттерн III и выше позволяет прогнозировать наличие метастазов с показателями чувствительности 64,3% и специфичности – 64,0% (таблица 23).

Таблица 23 – Диагностические показатели стратификации по паттернам в зависимости от порогового паттерна в группе пациентов после НАХТ

Паттерн	Чувст-ть, (%)	Спец-ть, (%)	Точ-ть, (%)	PPV	NPV
I и выше	92,9	10,0	40	0,37	0,71
II и выше	71,4	44,0	54	0,42	0,73
III и выше	64,3	64,0	64	0,5	0,76
IV и выше	46,4	74,0	64	0,5	0,71
V и выше	17,9	88,0	63	0,46	0,69
VI	7,1	94,0	63	0,4	0,64

Во 2 группе пациентов, у которых СЛУ были идентифицированы с применением УЗКП (n=71), проведен анализ особенностей ультразвукового контрастирования в зависимости от исходного статуса ЛУ перед началом лечения (сN) и после хирургического стадирования по данным окончательного патоморфологического исследования (урN). Было выделены четыре подгруппы: 1-я подгруппа (n=27) – метастазы не выявлены ни до начала НАХТ, ни после

хирургического этапа (cN0→ypN0); 2-я подгруппа (n=2) – метастазы не выявлены до начала лечения, но были обнаружены после операции (cN0→ypN+); 3-я подгруппа (n=17) – конверсия метастатических ЛУ с достижением полного лечебного патоморфоза (pCR) (cN+ → ypN0); 4-я группа (n=25) – отсутствие полного лечебного патоморфоза метастаза после завершения НАХТ (cN+ → ypN+) (таблица 24).

Таблица 24 – Диагностические показатели прогнозирования метастатического поражения СЛУ в зависимости от порогового паттерна в группах пациентов после НАХТ в зависимости от клинического и патоморфологического статуса СЛУ, n=71

Паттерн	cN0→ypN0 (n=27)	cN0→ypN+ (n=2)	cN+→ypN0 (n=17)	cN+→ypN+ (n=25)	<i>p</i> -value
I	14 (51,9%)	1 (50,0%)	2 (11,8%)	6 (24,0%)	0,001
II	7 (25,9%)	0 (0,0%)	3 (17,6%)	2 (8,0%)	0,34
III	3 (11,1%)	1 (50,0%)	2 (11,8%)	4 (16,0%)	0,48
IV	3 (11,1%)	0 (0,0%)	4 (23,5%)	8 (32,0%)	0,26
V	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (17,6%)	3 (12,0%)	0,18
VI	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (17,6%)	2 (8,0%)	0,16
всего	27	2	17	25	

Заметны различия между подгруппой 1 (cN0→ypN0), в которой преобладали паттерны с гомогенным контрастированием (прежде всего паттерн I) и группой с метастазами: бóльшая доля паттернов с гетерогенным распределением УЗКП (прежде всего паттерн IV).

По всей таблице распределения «паттерн–подгруппа» получены основные значения: $\chi^2=23,54$; $df=15$; $p=0,073$, общие различия пограничны и не достигают статистической значимости, однако наблюдаемые сдвиги распределений согласуются с клиническими трендами. Паттерн I статистически чаще встречается в подгруппе «cN0→ypN0» (51,9%) и реже в подгруппах с метастазами, что соответствует низкому риску выявления метастатического поражения при гомогенном накоплении УЗКП (выявлена значимая ассоциация χ^2

=9,058; $df=3$; $p=0,0285$). Паттерны II–VI не выявили статистической значимости ($p>0,05$). В распределениях наблюдались тенденции, значимые для дальнейшей интерпретации: паттерн IV встречался чаще (32,0%) в подгруппе «сN+→урN+» и подгруппе «сN+→урN0» – (23,5%), что указывает на связь с клиническим N+-статусом и высокой вероятностью выявления метастаза после проведенной НАХТ (урN+). Паттерны V–VI представлены почти исключительно у пациентов с сN+ (30–35%– в подгруппе «сN+→урN0» и 20%– в подгруппе «сN+→урN+»), однако из-за малых частот статистическая значимость не достигнута. Паттерн II сохранял умеренную долю (25,9%) в подгруппе «сN0→урN0» и низкую (8,0%) – в подгруппе «сN+→урN+», что согласуется с менее благоприятным фенотипом, но без статистической значимости ($p=0,33$).

Паттерны с гомогенным распределением УЗКП (I–II) наиболее характерны для подгруппы «сN0→урN0»– 78% случаев (преобладанием паттерна I). Это поддерживает их высокую отрицательную прогностическую ценность (NPV) для исключения метастазов в СЛУ. Гетерогенные и аконтрастный паттерны (прежде всего IV) чаще встречаются при урN+. Паттерн IV (32% в подгруппе «сN+→урN+») является наиболее показательным, т.к. коррелирует с бóльшим количеством метастатических ЛУ и увеличенной вероятностью остаточного поражения (при отсутствии или минимально выраженном лечебном патоморфозе) после проведения лекарственного лечения. При планировании тактики (таргетная БСЛУ, готовность к расширению объема до АЛД) паттерн IV следует расценивать как важный прогностический признак. Несмотря на отсутствие статистической значимости для отдельных паттернов IV–VI, направление выявленных сдвигов клинически значимо и указывает на ассоциацию с наличием макрометастазов и множественным поражением подмышечных ЛУ. Паттерны с гетерогенным накоплением УЗКП (III–VI) в

сравнении с I–II ассоциированы с повышенными шансами выявления метастатических ЛУ (ypN+): ОШ = 2,89 (95%ДИ 1,06–7,86).

Во 2 когорте (операция после НАХТ) проведена оценка корреляции между типом паттерна и количественными параметрами лимфатической перфузии в СЛУ (таблица 25). Установлено, что разные паттерны имеют статистически значимые различия по ряду показателей: выявлено 2 значимых количественных параметра: PKI и RT. ЛУ с гомогенным усилением (паттерн I) характеризовались высоким пиковым усилением сигнала (PKI 24,5 усл.ед.), коротким временем до пика (TTP 64,5 с) и удлиненным временем контрастирования (FT 11,8 с). ЛУ с гипоконтрастированием и гетерогенным распределением УЗКП (паттерн IV–V) имели низкую пиковую интенсивность (11,1 усл.ед.), позднее и пролонгированное время на максимальной точке контрастирования (RT=140,2 с, TTP=193,8 с) и более короткую фазу продолжительности контрастирования (FT=9,5 с).

Таблица 25 – Средние значения количественных показателей при I–V паттернам и *p*-value в группе 2 (после НАХТ) по тесту Краскела–Уоллиса, n=66

Показатель	Паттерн I (n=23)	Паттерн II (n=12)	Паттерн III (n=10)	Паттерн IV (n=15)	Паттерн V (n=6)	<i>p</i>
PKI	24,52	9,62	15,23	11,64	11,16	< 0,001 (I/V паттерн)
AT	20,05	19,13	36,0	25,52	53,6	0,53
RT	47,02	116,13	55,33	72,68	140,23	0,03 (I/V паттерн)
TTP	64,5	99,311	128,41	98,20	193,83	0,37
AS	0,89	0,16	0,83	0,43	0,51	0,19
DS	1,89	1,7	1,22	1,62	1,22	0,73
SR	4,99	27,20	9,46	14,82	31,67	0,19
FT	11,82	4,44	15,69	7,51	9,47	0,05

В ходе проведенного исследования была выявлена ассоциация между определенными паттернами (IV–V) и наличием метастазов, которые характеризовались менее интенсивными параметрами контрастирования и более замедленной динамикой: поздним достижением пика (PKI) и меньшим наклоном нарастания сигнала (AS). Паттерны с гомогенным контрастированием (I–II) отличались более быстрым и интенсивным накоплением, демонстрируя более высокие значения AS (например, для I – 0,88 усл. ед./с и 0,43 усл. ед./с при IV паттерне), более короткое время достижения максимума контрастирования (RT 47 с для паттерна I, 72 с для IV паттерна), а также выраженный пик сигнала. Паттерн III занял промежуточное положение: PKI и скорости близки к паттерну I, но TTP увеличено в 2 раза (128,4 с) с более высоким соотношением наклонов SR (9,5), характерным для замедления при выведении УЗКП (wash-out).

Итоговые показатели модели, включающей количественные переменные, при оптимально подобранных параметрах составили: площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,639, чувствительность – 82,3%, специфичность – 52,2%, общая точность – 60,0%, прогностическая ценность положительного результата (PPV) – 0,38 и прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 0,89. Полученные значения AUC свидетельствуют об умеренной дискриминационной способности модели (рисунок 23, таблица 26). Сочетание двух количественных параметров отражает как амплитудные (скоростные), так и временные аспекты контрастирования, что повышает дискриминационную способность по сравнению с одиночными показателями.

Комбинированный подход, основанный на стратификации по паттернам и включении количественных показателей PKI и RT, характеризуется наилучшими диагностическими показателями среди рассмотренных моделей: AUC (ROC) – 0,74, чувствительность – 72,1%, специфичность – 69,2%, точность – 71,3%, NPV – 0,823.

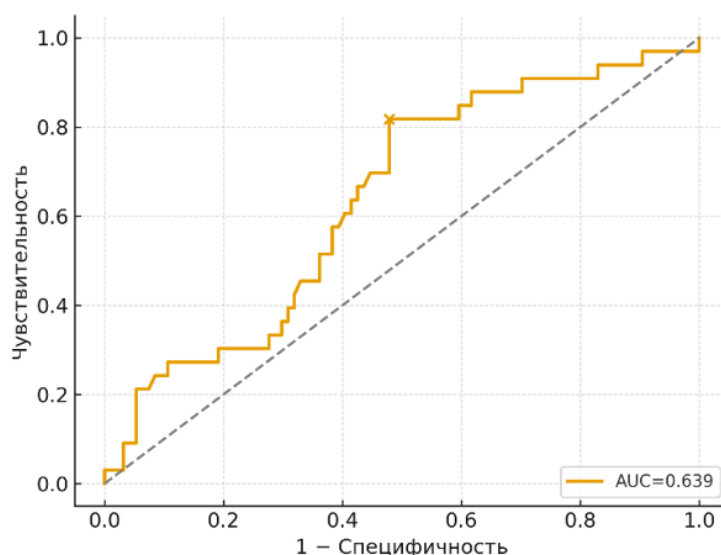


Рисунок 23 – ROC-кривая прогнозирования метастазов в СЛУ по количественным показателям (PKI, RT), AUC(ROC) = 0,639

Таблица 26 – Диагностические показатели моделей прогнозирования метастатического процесса в СЛУ в группе пациентов после НАХТ

Модель	AUC	Чув-ть, %	Спец-ть, %	Точность, %	PPV	NPV
Качественная (k)	0,69	64,2	64,3	64,1	0,5	0,76
Количественная (PKI+RT)	0,64	82,3	52,2	60,0	0,38	0,89
Комбинированная (k+PKI+RT)	0,74	72,1	69,2	71,3	0,67	0,84

Это превосходит модели прогнозирования с изолированным использованием по качественным признакам ($AUC = 0,69$) и по количественным переменным (PKI+RT, $AUC = 0,64$) (рисунок 24).

Увеличение значения NPV до 0,84 подчеркивает значимость комбинированного подхода в прогнозировании метастатического поражения у пациенток после НАХТ, обеспечивая при этом поддержание умеренных показателей специфичности., что является более предпочтительным для практического принятия клинических решений.

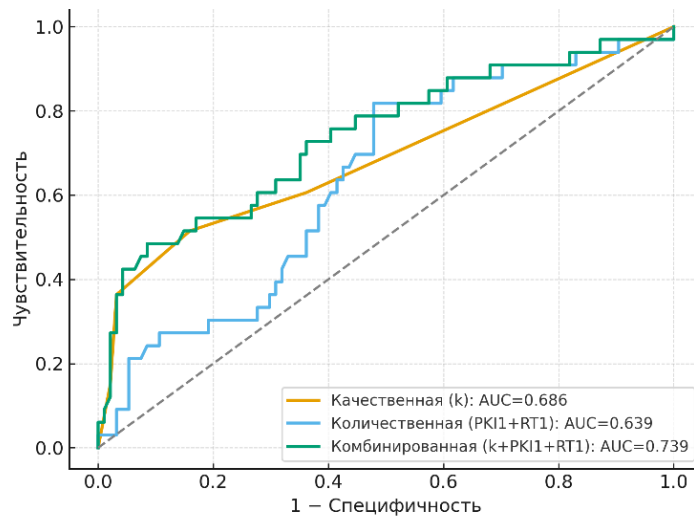


Рисунок 24 – ROC-кривые качественной, количественной и комбинированной модели при исследовании во 2 группе пациентов (после НАХТ); $AUC(ROC_{1,2,3}) = 0,686/0,639/0,739$. Показаны различия в интегральной дискриминационной способности (AUC) и в рабочих точках (по критерию Юдена)

4.2.1.3 Особенности контрастирования и прогнозирования метастатического поражения СЛУ в общей когорте

В объединенной когорте (с операцией up-front и после НАХТ) ($n=211$) не удалось идентифицировать СЛУ с применением методики КУЗИ (паттерн 0) в 11 (5,2%) случаях. В выявленных ЛУ контрастные паттерны демонстрируют устойчивую стратификацию при прогнозировании риска выявления метастаза. Доля пациентов без метастазов более высокая при гомогенных паттернах (I–II), парные сравнения показывают достоверные различия между I–II и IV–V паттернами, $p<0,001$ (таблица 27).

Контрастные паттерны обладают выраженной диагностической дискриминацией и могут использоваться в процессе аксиллярного стадирования на диагностическом этапе, предоперационном прогнозировании типа метастаза и количества пораженных аксиллярных ЛУ.

Таблица 27 – Диагностическая значимость паттернов контрастирования в оценке риска метастазов (наличие, тип, размер) в общей когорте, n = 211

Показатель	Паттерн 0 (n=11)	Паттерн I (n=96)	Паттерн II (n=34)	Паттерн III (n=27)	Паттерн IV (n=23)	Паттерн V (n=13)	Паттерн VI (n=7)	p
0 мтс в СЛУ	7 (63,6%)	80 (83,3%)	29 (85,3%)	17 (63,0%)	8 (34,8%)	5 (38,5%)	3 (42,9%)	<0,05 $p(I-IV)=0,01$; $p(I-V)=0,04$; $p(II-IV)=0,01$; $p(II-V)=0,045$
МТС	4 (36,4%)	16 (16,7%)	5 (14,7%)	10 (37,0%)	15 (65,2%)	8 (61,5%)	4 (57,1%)	<0,05 $p(I-IV)=0,01$; $p(I-V)=0,04$; $p(II-IV)=0,01$; $p(II-V)=0,045$
МТС в 1 СЛУ	3 (27,3%)	10 (10,4%)	4 (11,8%)	9 (33,3%)	6 (26,1%)	3 (23,1%)	1 (14,3%)	0,056
МТС в 2 СЛУ	1 (9,1%)	5 (5,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (34,8%)	1 (7,7%)	2 (28,6%)	<0,05 $p(I-IV)=0,02$; $p(II-IV)=0,01$; $p(III-IV)=0,027$
МТС в 3 СЛУ	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (2,9%)	1 (3,7%)	1 (4,3%)	4 (30,8%)	1 (14,3%)	0,003 $p(I-V)=0,042$
Размер МТС(мм)	5,0 (3,4)	3,9 (1,9)	4,8 (0,4)	5,8 (6,2)	3,7 (1,2)	5,0 (3,0)	5,5 (1,3)	0,618
Макро МТС	4 (36,4%)	15 (15,6%)	5 (14,7%)	8 (29,6%)	15 (65,2%)	8 (61,5%)	4 (57,1%)	<0,055 $p(I-IV)=0,01$; $p(I-V)=0,028$; $p(II-IV)=0,01$
Микро МТС	0 (0,0%)	5 (5,2%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	0,355
ИОК	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	0,241

Анализ качественных характеристик в общей когорте показал, что паттерны I и II ассоциированы с отсутствием метастазов – у 83,3% и 85,3%

пациентов соответственно с этими паттернами метастатическое поражение не выявлено, что указывает на низкий риск. Для паттерна III данный показатель составил 63,0% (промежуточный риск). Паттерны IV и V предсказывают высокий риск выявления метастатических ЛУ: метастазы не выявлены лишь у 34,8% пациентов с паттерном IV и у 38,5% с паттерном V. Для паттерна VI отсутствие метастазов отмечено в 3 случаях (42,9%). Данные, отражающие частоту метастатического поражения СЛУ и размер метастазов по паттернам представлены на рисунке 25 в виде диаграмм.

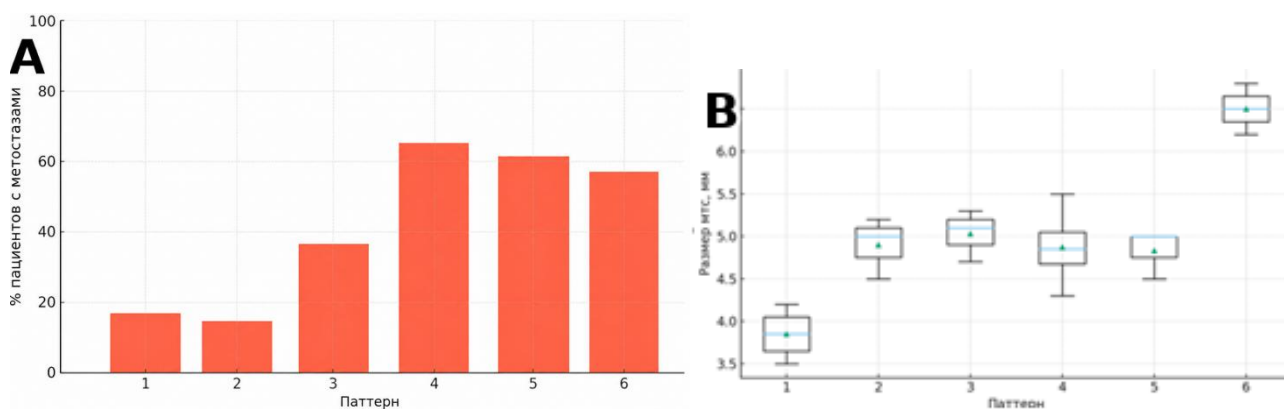


Рисунок 25 – КУЗИ-паттерны и метастатическое поражение (общая когорта).

А – доля пациентов с метастазами (%) для каждого паттерна.

В – размер метастазов (мм) по паттернам

В ходе исследования установлена статистически значимая положительная связь между выраженностью неоднородности распределения УЗКП (IV–VI паттерны) и количеством метастатических аксиллярных ЛУ: 2 метастаза в СЛУ (общий тест $p < 0,001$). Значимые различия формируются преимущественно за счет паттерна IV, который чаще ассоциирован с поражением двух и более ЛУ ($p(I-IV)=0,019$; $p(II-IV)=0,010$; $p(III-IV)=0,027$). При наличии трех пораженных ЛУ общий тест был статистически значим ($p=0,003$); при попарном сравнении выявлены статистически значимые различия между паттернами I и V ($p=0,042$), что указывает на рост вероятности вовлечения большего количества аксиллярных ЛУ в метастатический процесс при выявлении паттерна V. Таким

образом, в общей когорте пациентов паттерны IV–V характеризуются ассоциацией не только с наличием метастазов в выявленном ЛУ, но и с бóльшим количеством метастатических аксиллярных ЛУ.

При анализе типа метастаза при макрометастазах выявлена выраженная зависимость от паттерна ($p < 0,001$). В общей когорте только 15–16% макрометастазов выявлены в I–II паттернах, при IV паттерне – в 65,2% случаев, при паттерне V и VI – 61,5% и 57,1% соответственно. Значимые пары: $p(I-IV) = 0,01$; $p(I-V) = 0,028$; $p(II-IV) = 0,01$. По микрометастазам и ИОК не было выявлено статистических различий ($p = 0,355$ и $p = 0,241$ соответственно). Эти данные могут быть важным практическим признаком: паттерны IV–VI обладают прогностической ценностью в отношении клинически значимых макрометастазов, которые являются ключевыми для определения тактики лечения пациентки и планирования объема аксиллярной хирургии.

Для оценки дискриминационной способности качественной модели с использованием разделения на паттерны при прогнозировании метастазов в СЛУ у пациентов общей группы был выполнен ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC); оптимальный порог определяли по индексу Юдена. Площадь под кривой AUC(ROC) составила 0,68 ($p < 0,0001$), что соответствует умеренному уровню дискриминации (рисунок 26).

Было показано, что паттерн III и выше позволяет прогнозировать наличие метастазов с показателями чувствительности 59,7% и специфичности – 77,9%.

Паттерн IV и выше обеспечивают высокую специфичность, поэтому могут использоваться в алгоритмах с приоритетом избегания ложноположительных решений (например, при планировании инвазивных вмешательств).

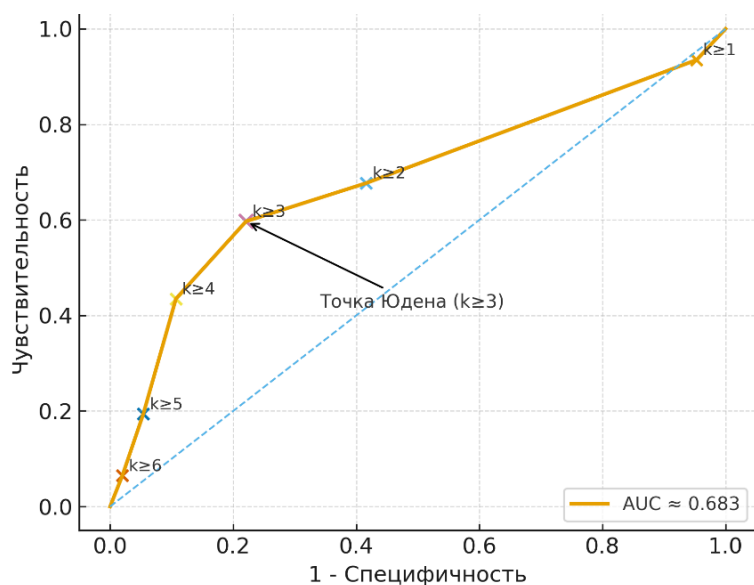


Рисунок 26 – ROC-кривая при прогнозировании наличия метастазов в СЛУ в зависимости от паттерна (качественная модель) в общей когорте

Паттерн II и выше— можно считать скрининговым, когда важнее не пропустить метастаз, принимая риск избыточной верификации (таблица 28).

Таблица 28 – Диагностические показатели прогнозирования метастаза в СЛУ в зависимости от порогового паттерна в общей когорте, n=200

Паттерн	Чув-ть, %	Спец-ть, %	Точность, %	PPV	NPV
I и выше	93,5	4,7	30,8	0,29	0,64
II и выше	67,7	58,4	61,1	0,40	0,81
III и выше	59,7	77,9	72,5	0,53	0,82
IV и выше	43,5	89,3	75,8	0,63	0,79
V и выше	19,4	94,6	72,5	0,6	0,74
VI и выше	6,5	98,0	71,1	0,57	0,72

Для объективизации оценки лимфодинамики в СЛУ были рассчитаны количественные параметры динамического контрастирования. Анализ, проведенный с использованием критерия Краскела–Уоллиса, продемонстрировал статистически значимые различия между паттернами контрастирования для показателей PKI, AT, AS, SR и FT ($p < 0,001$), а также для

RT ($p=0,0091$), что подтверждает их диагностическую ценность при интрадермальном применении УЗКП у пациентов общей когорты (таблица 29).

Таблица 29 – Средние значения количественных показателей I–V паттернов контрастирования и p -value (по тесту Краскела–Уоллиса) в общей группе пациентов, $n=193$

Показатель	Паттерн I ($n=96$)	Паттерн II ($n=34$)	Паттерн III ($n=27$)	Паттерн IV ($n=23$)	Паттерн V ($n=13$)	p
PKI	20,68	10,31	16,53	9,79	10,98	0,001
AT	25,97	33,72	15,35	27,83	29,14	<0,001
RT	61,08	150,13	78,51	54,91	106,73	0,0091
TTP	90,12	158,27	102,32	82,74	135,52	0,0504
AS	0,73	0,27	0,48	0,42	0,91	<0,001
DS	1,85	1,36	1,98	1,78	1,76	0,1511
SR	10,05	24,01	17,90	12,25	24,66	<0,001
FT	14,09	5,85	8,92	7,15	9,70	<0,001

Паттерн I характеризовался наиболее выраженным и равномерным поступлением УЗКП, что проявлялось высоким пиковым уровнем накопления ($PKI=20,68$) и устойчивостью сигнала ($FT=14,09$ с). Резкое возрастание восходящей части TIC ($AS=0,73$) указывает на активное и свободное поступление УЗКП по афферентным сосудам и равномерное распределение по структурам ЛУ. Паттерн II демонстрировал замедленное и неравномерное поступление контраста ($RT=150,13$ с; $TTP=158,27$ с) при сниженной пиковой интенсивности ($PKI=10,31$) и низкой скорости нарастания сигнала ($AS=0,27$). Высокое значение отношения $SR = 24,01$ отражало выраженное несоответствие между динамикой wash-in и wash-out, что наблюдается при нарушении лимфооттока и блокаде синусной системы ЛУ, характерных для метастатического поражения. Паттерн III занимал промежуточное положение ($PKI=16,53$; $RT=78,51$ с; $AS=0,48$; $SR=17,90$). Паттерн

IV характеризовался ускоренным, но нестабильным накоплением УЗКП (RT=54,91 с; TTP=82,74 с; PKI=9,79), что может указывать на формирование коллатеральных путей и изменение направления лимфотока. Паттерн V при умеренном уровне накопления (PKI=10,98) и коротком времени контрастирования (FT=9,70 с) демонстрировал высокий показатель SR=24,66. При сравнении паттернов I и II с паттернами, прогнозирующими метастатический процесс (IV и VI) выявлены различные типы лимфодинамики в ЛУ. Паттерны с гомогенным распределением контраста сочетают как физиологический, так и патологический тип лимфооттока, что определяет их функциональную гетерогенность. Паттерны IV–V, напротив, формируют однородную группу с признаками выраженного нарушения лимфодинамики (типично для структурно измененных ЛУ с нарушением лимфатического дренажа), по этой причине, такой тип распределения УЗКП отражает декомпенсированные формы лимфооттока и может рассматриваться как диагностически неблагоприятный комплекс, тогда как паттерны с гомогенным контрастированием включают как интактные, так и ранние компенсированные типы лимфатической проводимости.

В объединенной когорте для количественных показателей контрастирования были рассчитаны AUC в рамках однофакторного ROC-анализа. Формирование количественной модели состояло из включения нескольких показателей с наибольшей дискриминацией: FT, RT, PKI. При включении показателей FT и RT чувствительность модели составила 45,1%, специфичность – 72,9% (AUC (ROC) 0,559), добавление третьего показателя (PKI) привело к повышению интегральной дискриминации до 0,584. (рисунок 27).

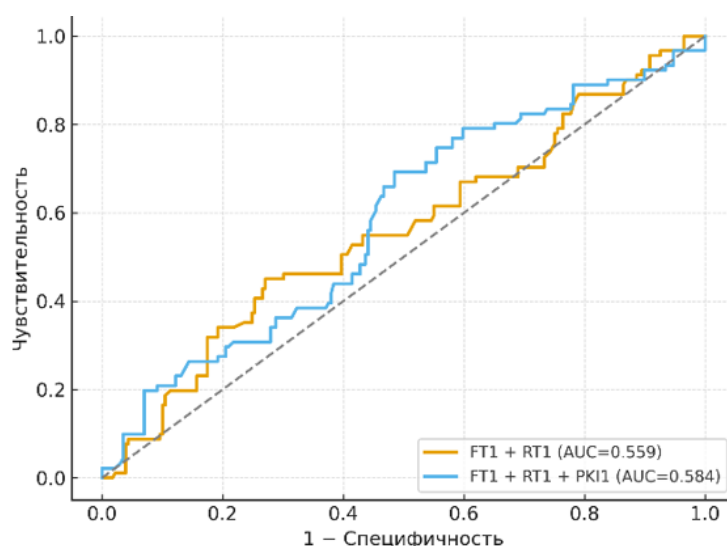


Рисунок 27 – ROC-кривая при прогнозировании наличия метастазов в СЛУ по данным количественной модели с 2 (FT+RT+PKI) и 3 (FT+RT+PKI) предикторами в общей когорте, AUC1/2- 0,559/0,584

На отдельных группах пациентов показано, что сочетание качественного и количественного анализа контрастирования обеспечивает оптимальную диагностическую эффективность и считается более надежным способом для использования в клинической практике. В нашем исследовании для общей когорты были выполнены расчеты при комбинации качественных и количественных переменных (таблица 30). Комбинированная модель, учитывающая тип паттерна и количественные показатели (PKI, RT, FT), демонстрирует площадь под кривой AUC (ROC) = 0,709 с, чувствительность – 52% и специфичность – 86% (рисунок 28).

Таблица 30 – Диагностические показатели моделей для прогнозирования метастатического процесса в СЛУ в общей когорте

Модель	AUC	Чув- ть, %	Спец- ть, %	Точ- ть, %	PPV	NPV	cut
Качественная (к)	0,682	54,9	80,3	73,1	52,6	0,818	0,396
Количественная (FT+RT+PKI)	0,584	69,2	51,5	56,6	36,2	0,808	0,279
Комбинированная (к+FT+RT+PKI)	0,709	51,6	86,0	76,2	59,5	0,817	0,409

Интегральный подход обеспечил прирост AUC в среднем на 5–7% и позволил повысить специфичность при сохранении сопоставимого уровня чувствительности. В клиническом плане это означает более сбалансированное соотношение истинно- и ложноотрицательных результатов: комбинированная модель уменьшает число недиагностированных метастазов без значимого увеличения ложноположительных результатов.

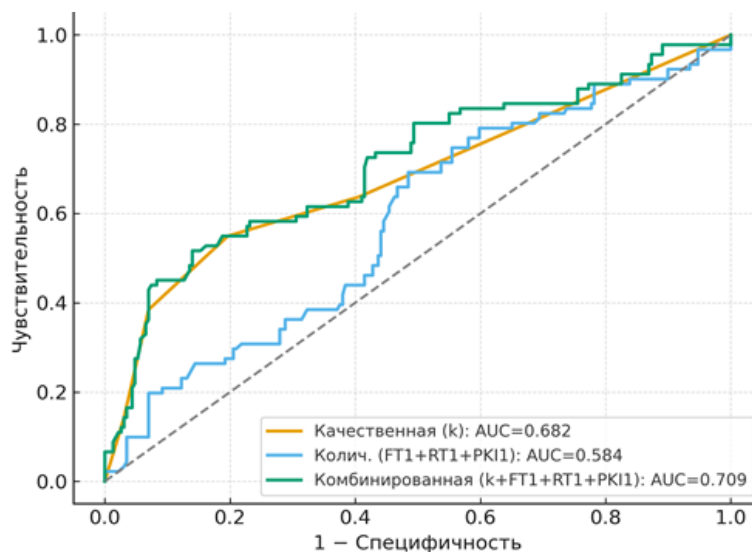


Рисунок 28 – ROC-кривые качественной, количественной и комбинированной моделей прогнозирования метастатического поражения СЛУ (сравнение AUC), AUC 1/2/3- 0,682/0,584/0,709

4.3. Прогнозирование статуса СЛУ с применением данных УЗИ в серошкальном и ЦДК режимах

Оценки визуальных характеристик ЛУ при УЗИ в серошкальном и ЦДК режимах была проведена на всей когорте и включала 211 случаев: 133 из 1 группы (операция up-front) и 78 случаев из 2 группы (после НАХТ). В каждом случае проводили измерение поперечного и продольного размеров ЛУ, измеряли толщину кортекса и оценивали его равномерность, в режиме ЦДК анализировали тип кровотока (хилусный/нихилусный). Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Сводные качественные и количественные характеристики сигнального лимфатического узла в В/ЦДК-режимах (средние значения и медианы с межквартильным размахом по группам)

Группа	Продольный размер, мм		Поперечный размер (мм)		Толщина корки (мм)		Равномерность кортекса да/нет	Кровоток хилус/нехилус
	M±SD	медиана	M±SD	медиана	M±SD	медиана		
1 группа n=133	15,93 ± 3,38	15,00 [14,00; 18,00]	7,56 ± 2,02	7,00 [6,00; 9,00]	2,55 ± 0,93	2,60 [1,90; 3,10]	89/44	92/41
2 группа n= 78	16,69 ± 3,03	16,50 [15,00; 18,00]	8,87 ± 2,29	9,00 [7,00; 10,75]	3,19 ± 1,10	3,00 [2,42; 3,90]	33/45	25/53
Общая группа n=211	16,21 ± 3,27	16,00 [14,00; 18,00]	8,05 ± 2,21	8,00 [6,00; 10,00]	2,78 ± 1,04	2,80 [2,10; 3,30]	122/89	117/94

Во 2 когорте (после НАХТ) ЛУ отличались более крупным размером с более выраженным утолщением коркового слоя и одновременным изменением структурных и сосудистых характеристик. Медианные значения продольного и поперечного размеров узлов во 2 группе (16,5 и 9,0 мм соответственно) превышают соответствующие значения в 1 группе (15,0 и 7,0 мм), что свидетельствует об увеличении как продольного, так и поперечного размеров ЛУ. Увеличение толщины коркового слоя также отмечено во 2 группе (медиана – 3,0 мм, в 1 группе – 2,6 мм), что в сочетании с повышенной частотой неравномерного кортекса (45 случаев против 44 при меньшем общем количестве ЛУ) свидетельствует о более выраженных морфологических изменениях. Дополнительно, во 2 группе выявлено преобладание нехилусного типа кровотока (53 случая при 25 хилусных), тогда как в 1 группе преобладал хилусный тип (92 против 41), что рассматривается как сдвиг от нормального центрального сосудистого рисунка к патологически ассоциированным вариантам васкуляризации. В общей когорте (n=211) интегральные показатели размеров и толщины коркового слоя занимают промежуточное положение между группами, однако распределение признаков равномерности кортекса и типа кровотока отражает существенную долю ЛУ с неблагоприятными ультразвуковыми характеристиками, преимущественно за счет 2 группы. На основании полученных

данных были построены диаграммы, отражающие значения медианы и размах значений (рисунок 29).

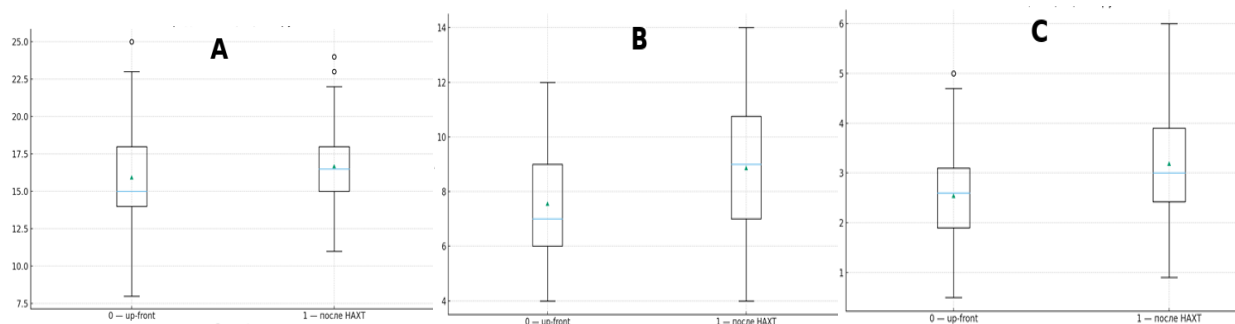


Рисунок 29 – Диаграммы размаха морфометрических параметров лимфатических узлов в общей когорте: А – продольный размер (мм), В – поперечный размер (мм), С – толщина коркового слоя (мм). «Коробка» – интерквартильный диапазон (25–75-й перцентили), центральная линия соответствует медиане

Выбор критериев для анализа параметрических количественных переменных осуществлялся после предварительной оценки распределения данных и сопоставимости разброса значений между группами (таблица 32). Для показателя «продольный размер» выявлено отклонение распределения от нормального в 1 группе пациентов (критерий Шапиро–Уилка, $p=0,0138$), в связи с чем применялся непараметрический критерий Манна–Уитни: $U=4422,5$; $p=0,0728$ – отмечена небольшая величина эффекта; наблюдается тенденция к изменениям, однако статистически значимое различие не выявлено. В 1 группе пациентов показатель «поперечный размер» отличался отклонением распределения от нормального (критерий Шапиро–Уилка, $p=0,0000$), в связи с чем был использован критерий Манна–Уитни ($U=3440,5$; $p<0,0001$; $r=0,337$), что соответствует эффекту умеренной величины; выявленное различие клинически и статистически значимо и указывает на более значимое увеличение поперечного размера ЛУ у пациентов после НАХТ.

Таблица 32 – Результаты проверки распределения, однородности разброса значений и сравнительного анализа морфометрических показателей лимфатических узлов в общей когорте

Показатель	Шапиро $p(0)$ n=133	Шапиро $p(1)$ n=78	Левен p	Тест	Статистика	p	Эффект
продольный	0,0138	0,0546	0,4367	Манна–Уитни (U)	4422,5	0,0728	0,147
поперечный	<0,0001	0,1418	0,2594	Манна–Уитни (U)	3440,5	<0,0001	0,337
толщина кортекса	0,3566	0,0995	0,2585	t-тест Стьюдента	-4,521	<0,0001	-0,645

Для показателя «толщина кортекса» в обеих группах не выявлено статистически значимых отклонений распределения от нормального (критерий Шапиро–Уилка: $p=0,3566$ и $p=0,0995$), также не отмечено нарушения сопоставимости разброса значений (критерий Левена: $p=0,2585$), что обосновывает использование параметрического сравнения. При t-тесте получены показатели $t=-4,521$; $p<0,0001$, что соответствует эффекту выраженной величины; отрицательное значение статистики отражает увеличение толщины коркового слоя у пациентов после НАХТ. Эти результаты указывают на то, что именно поперечный размер ЛУ и толщина коркового слоя являются наиболее чувствительными к изменениям параметрами после проведения НАХТ, тогда как продольный размер остается менее дискриминативным.

По показателю «равномерность кортекса» выявлено статистически значимое смещение в сторону неравномерности у пациентов 2 группы после НАХТ, при определении показателя χ^2 с оценкой размера эффекта выявлены значения: $\chi^2=12,209$; $p=0,0005$; $\Phi=0,241$. По типу кровотока различия еще более выражены в сторону нехилусного типа кровотока у пациентов этой же группы: $\chi^2=27,426$; $p<0,0001$; $\Phi=0,361$.

В исследуемых группах был проведен анализ диагностической значимости показателей для прогнозирования метастатического поражения СЛУ по данным

окончательного послеоперационного гистологического заключения удаленных ЛУ (таблица 33).

Таблица 33 – Диагностическая эффективность ультразвуковых признаков лимфатических узлов по данным ROC-анализа; n=211

Признак	AUC (95% ДИ)	Cut-off (индекс Юдена)	Чув-ть, %	Спец-ть, %	Точ-ть, %	PPV, %	NPV, %
Продольный (мм)	0,53 (0,45–0,61)	21,0	19,7	90,3	68,2	48,1	71,2
Поперечный (мм)	0,68 (0,60–0,75)	10,0	43,9	82,1	70,1	52,7	76,3
Равномерность кортекса (да/нет)	0,57 (0,50–0,64)	-	51,5	62,1	58,8	38,2	73,8
Толщина кортекса (мм)	0,86 (0,80–0,91)	2,8	89,4	64,1	72,0	53,2	93,0
Хилусный кровоток (да/нет)	0,60 (0,52–0,67)	+	57,6	61,4	60,2	40,4	76,1

По данным выполненного ROC-анализа в общей когорте пациентов значимую диагностическую значимость продемонстрировал параметр толщины кортекса: AUC=0,86 (95%ДИ 0,80–0,91) при пороге 2,8 мм обеспечивала чувствительность на уровне 89,4% и NPV– 93,0%, что указывает на высокую способность признака исключать метастатическое поражение при отрицательном результате. Поперечный размер демонстрировал умеренную дискриминативную способность (AUC=0,68; 95%ДИ 0,60–0,75) при сбалансированных показателях чувствительности и специфичности. Тип кровотока и равномерность кортекса характеризовались умеренным уровнем диагностических возможностей (AUC 0,60 и 0,57 соответственно). Продольный размер практически не позволял разделять группы (AUC=0,53), обеспечивая при выбранном пороговом значении низкие значения чувствительности на фоне высокой специфичности.

Для сопоставления дискриминационной способности отдельных признаков и оценки их диагностической эффективности во всем диапазоне пороговых значений дополнительно был проведен ROC-анализ. На сводном графике

представлены ROC-кривые для каждого показателя в общей когорте, что позволяет визуально сопоставить их диагностическую эффективность и продемонстрировать преимущество параметров толщины кортекса по значению площади под кривой (AUC) (рисунок 30).

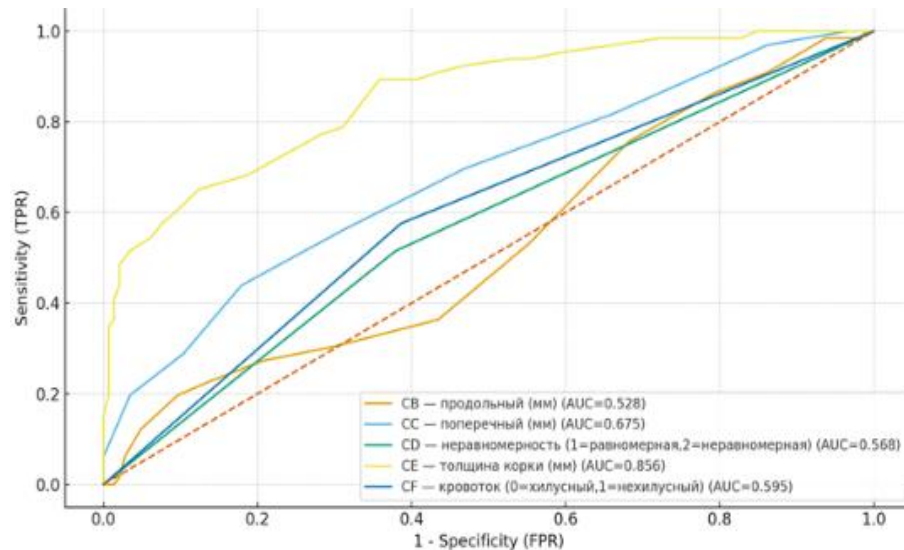


Рисунок 30 – Сводные ROC-кривые для отдельных ультразвуковых признаков лимфатических узлов в общей когорте: продольный размер, поперечный размер, толщина коркового слоя, равномерность кортекса, тип кровотока

Показатели равномерности кортекса и тип кровотока отличались ограниченной диагностической способностью (AUC=0,57 и 0,6 соответственно). Полученные результаты подчеркивают ведущую роль показателя толщины кортекса и поперечного размера ЛУ как параметров с максимальной информативностью для прогнозирования метастатического поражения ЛУ. Первичный ROC-анализ в общей когорте (n=211) проведен для обобщенной оценки диагностической эффективности отдельных признаков на полной выборке. Это позволило на максимальном объеме данных определить параметры с наибольшей разделяющей способностью (по величине AUC), получить оптимальные пороговые значения по индексу Юдена и, тем самым, определить набор признаков с наибольшей прогностической ценностью для дальнейшего

использования. Кроме того, проведение анализа на объединенной выборке позволило сузить доверительные интервалы и повысить статистическую надежность полученных оценок, что важно для подтверждения наличия различий между группами.

4.4 Возможности использования мультипараметрической модели (комбинация КУЗИ и характеристик В/ЦДК-режимов) для прогнозирования метастатического поражения СЛУ

В данной части исследования представлена оценка и сравнительный анализ четырех диагностических стратегий прогнозирования метастатического поражения СЛУ при РМЖ: качественной модели на основе паттернов контрастирования, количественной модели по значимым параметрам лимфатической перфузии, комбинированной качественно-количественной модели и мультипараметрической модели, объединяющей комбинированную КУЗИ-модель с ультразвуковыми признаками ЛУ в В/ЦДК-режиме. В серошкальном режиме, прежде всего толщина кортекса, отражает ремоделирование метастатического ЛУ, тип кровотока и равномерность коркового слоя характеризуют архитектуру ворот и кортекса. Эти блоки дают дополняющие, а не дублирующие показатели, что в совокупности повышает устойчивость классификации для разных клинических ситуаций.

Добавление признаков В/ЦДК-режима к качественно-количественной модели привело к формированию мультипараметрической (k+TIC+В-режим) стратегии с показателями площади под ROC-кривой $AUC=0,753$ и диагностическими показателями: чувствительность – 67,2%, специфичность – 80,0%, точность – 76,2% (таблица 34).

Таблица 34 – Диагностические показатели моделей для прогнозирования метастаза в СЛУ (статуса СЛУ), выявленном методикой ультразвукового контрастирования

Модель	AUC	Чув-ть, %	Спец-ть, %	Точ-ть, %	PPV	NPV	cut
Качественная	0,68	54,9	80,3	73,1	0,53	0,82	0,40
Количественная	0,58	69,2	51,5	56,6	0,36	0,81	0,28
Комбинированная	0,71	51,6	86,0	76,2	0,60	0,82	0,41
Мультипара- метрическая	0,75	67,2	80,0	76,2	0,60	0,85	0,31

По площади под ROC-кривой комбинированная модель превосходит качественную и количественную модели (0,709, 0,682 и 0,584 соответственно), однако, добавление параметров ЛУ по данным серошкального УЗИ повышает интегральную дискриминацию до AUC 0,75 (рисунок 31).

Мультипараметрическая модель (k + FT + RT + PKI + параметры В- и ЦДК-режимов) демонстрирует наивысшую диагностическую эффективность среди всех рассмотренных моделей (AUC=0,75), добавление признаков В-режима (прежде всего толщины кортекса) обеспечивает клинически значимый прирост.

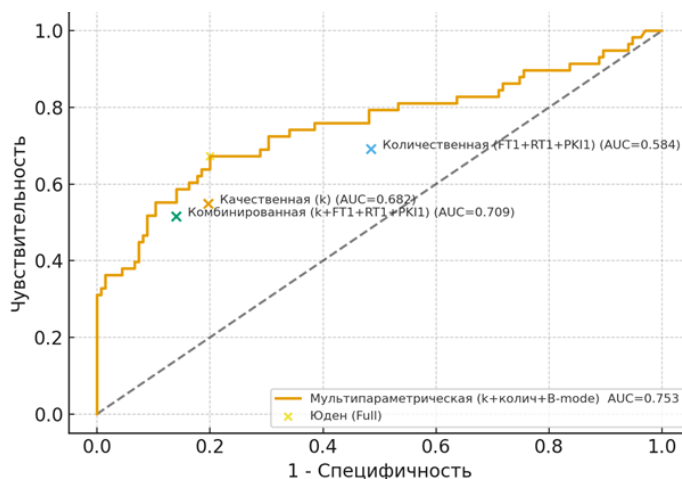


Рисунок 31 – ROC-кривая мультипараметрической модели при прогнозировании метастазов в СЛУ (AUC 0,75), три исходные модели с показателями AUC показаны фиксированными точками

4.5 Клинический мультипараметрический калькулятор прогнозирования метастаза в СЛУ

В рамках исследования разработан прикладной калькулятор (ссылка в сети интернет – <https://disk.yandex.ru/i/yORr5Ag5DR58Sg>), интегрирующий три источника информации, включая качественный признак по паттерну контрастирования ($k=I-V$), статистически-значимые количественные переменные контрастирования из кривой «время-интенсивность» (PKI, RT, FT) и признаки серошкального и ЦДК режимов УЗИ (толщина кортекса (мм), тип кровотока (хилусный/нехилусный)). По итогам работы калькулятора определяется индивидуальная вероятность и категория риска («низкий», «умеренный» или «высокий») выявления метастатических изменений в идентифицированном СЛУ. Принцип использования калькулятора не вызывает затруднений при практическом использовании: на одном листе Excel представлены поля ввода для шести предикторов (k , PKI, RT, FT, толщина кортекса и тип кровотока); поля выделены цветом и снабжены подсказками, при этом для паттерна (k) и «тип кровотока» доступны всплывающие списки для выбора варианта. После ввода значений модель автоматически рассчитывает вероятность p и отображает ее как числом, так и визуально при помощи цветовых индикаторов для самой вероятности и для итоговой категории риска.

С математической точки зрения реализована логистическая регрессия с заполнением пропусков по медианным значениям и последующей стандартизацией предикторов; все параметры модели (средние/медианы, масштабы стандартизации и коэффициенты) сохранены на скрытом листе и используются непосредственно в формулах Excel. Это обеспечивает воспроизводимость расчета, устойчивость к единичным пропускам и независимость от внешних программных компонентов. Модель обучена на данных, полученных в рамках данной когорты, что обеспечивает актуальность и клиническую применимость используемых в ней коэффициентов. Толщина

кортекса отражает гиперплазию (инфильтрацию) коркового слоя; несмотря на то, что в литературе часто обсуждается порог 3 мм как ориентир настороженности, для нашей модели этот показатель включен как непрерывный предиктор, позволяющий более гибко учитывать умеренные и пограничные значения. Тип кровотока кодируется бинарно: 0– сохранен хилусный кровоток, 1– отмечается нехилусный тип, что указывает на перестройку сосудистого русла. Оба признака дополняют показатели КУЗИ, повышая устойчивость и силу прогноза в клинически неоднозначных случаях (например, при «пограничных» значениях ТИС или при несоответствии между паттерном и количественными показателями), достигается более детальная стратификация риска: часть пациенток с промежуточными количественными значениями корректно переводится в зоны «надежно низкого» или «реально высокого» риска метастазирования. Это улучшает отрицательную и положительную прогностические ценности соответственно, позволяя точнее планировать инвазивные процедуры и тактику по аксиллярному стадированию. В сценариях приоритета высокой чувствительности (минимизация пропусков клинически значимых метастазов) модель сохраняет более приемлемый уровень специфичности за счет независимого вклада признаков В/ЦДК-режимов. Итоговый интерфейс остается простым для специалиста, выполняющего исследование: все поля ввода в одном месте, результат – сразу в двух формах (число + цветовая индикация), легко включаемый в протокол обследования (рисунок 32).

Коэффициенты модели были получены на выборке пациентов, включенных в настоящее исследование, поэтому ее применение в независимой когорте требует дополнительной калибровки и проведения внешней валидации модели. После НАХТ происходит ремоделирование структур ЛУ, микрососудистого русла, отмечены более сглаженные различия по паттернам– в такой когорте стоит отдельно проверять пороговые значения и калибровку модели. Неизбежно

остается «серая зона» вероятностей, решение по результатам которой оптимальнее выносить на консилиум специалистов с учетом индивидуального клинического случая и действующих клинических рекомендаций.

	A	B	C	D	E	F	G
1	Комбинированная модель (upfront): $k + PKI1 + RT1 + FT1 \rightarrow P(SLN+)$						
2	Введите k (1–6), PKI1 (а.у.), RT1 (с), FT1 (с).						
3							
4	Ввод			Параметры модели			
5	k (1–6)	1		Параметр	Mean	SD	Beta
6	PKI1	10					
7	RT1 (с)	20	k	1,850393701	1,197627183	0,814770495	
8	FT1 (с)	30	PKI	16,72566929	8,076547422	0,028000561	
9	ВН (толщина коры, мм)		RT	26,1492126	32,85477222	0,044080745	
10	BI (0=хилусн,1=нехилусн)		FT	103,2725984	92,02929871	-0,00451527	
11			Intercept	-1,16515871			
12			ВН	0	0,385305543	-0,271496461	
13	Расчёт		BI	0		1	
14	z_k	-0,710065464					
15	z_PKI	-0,832740643					
16	z_RT	-0,187163452					
17	z_FT	-0,79618773					
18	z_ВН	0					
19	z_BI	0					
20							
21	Логит	-1,771675899					
22	P(SLN+)	0,145					
23							
24	Пороговые режимы						
25	Youden	0,38					
26	High-Se	0,3					
27	High-Sp	0,5					
28							
29	Риск метастаза	низкий					
30							

Рисунок 32 – Фото экрана (скрин): Excel-калькулятор с использованием данных мультипараметрического УЗИ (данные контрастирования и данные В/ЦДК-режимов) при прогнозировании статуса СЛУ

Таким образом, мультипараметрический калькулятор, объединяющий паттерн контрастирования, количественные параметры лимфатической перфузии и ключевые признаки В/ЦДК-режимов, обеспечивает более устойчивую и клинически интерпретируемую стратификацию риска выявления СЛУ с метастазом. Практическая ценность проявляется в сокращении неопределенных случаев, более точном распределении пациенток по категориям риска и в оптимизации объема инвазивных вмешательств и планирования объема аксиллярной хирургии для оптимального стадирования процесса.

В ходе практической работы для аконтрастного VI паттерна невозможно определить количественные перфузионные параметры. В данных условиях применение комбинированного калькулятора, созданного на основе интеграции качественного признака (k), количественных параметров и характеристик В-

режима/ЦДК, не представляется возможным. Возникает вопрос о достоверности оценки риска у данной группы пациенток по сравнению с пациентами с контрастными I–V типами паттернов.

В действующей версии калькулятора вероятность метастатического поражения СЛУ при отсутствии части количественных данных рассчитывается с использованием медианных значений соответствующих показателей. Этот технически корректный прием реализован путем подстановки медиан количественных признаков в формулы Excel-калькулятора с их последующей стандартизацией и вычислением p для каждой логистической модели. При таком сценарии вклад количественных метрик оказывается нейтральным, и информативный с точки зрения прогноза вклад вносит сочетание « k (паттерн)+В/ЦДК-режим». Акцент смещается к признакам В/ЦДК-режимов; утолщение кортекса и перестройка кровотока (на нехилусный) повышают вероятность выявления метастаза в СЛУ, одновременно с этим нерасширенный кортекс при сохраненном хилусном кровотоке ее снижает.

С клинической точки зрения возможно оставлять расчет в калькуляторе доступным и для VI паттерна, но в заключении маркировать такие случаи: «оценка основана без учета количественных показателей, что снижает достоверность. Таким образом, прогнозирование метастатического статуса СЛУ при использовании предложенного нами калькулятора при VI типе паттерна допустимо и практически полезно при соблюдении особенностей интерпретации, с учетом биологических особенностей опухоли в каждом случае.

Для иллюстрации практического применения предложенной модели с использованием Excel-калькулятора приведен разбор клинических примеров.

Пример 1. Пациентка Д., 57 лет, диагноз- рак правой молочной железы cT1N0M0, люминальный В, HER2-позитивный подтип, поступила на хирургический этап лечения. При выполнении методики с трансдермальным использованием УЗКП на 75 секунде исследования в аксиллярной области

выявлен один СЛУ со следующими показателями: k (паттерн): 1 (гомогенное интенсивное контрастирование), количественные параметры: PKI=5,9; RT=6,3 с; FT = 42,6 с (рисунок 33).

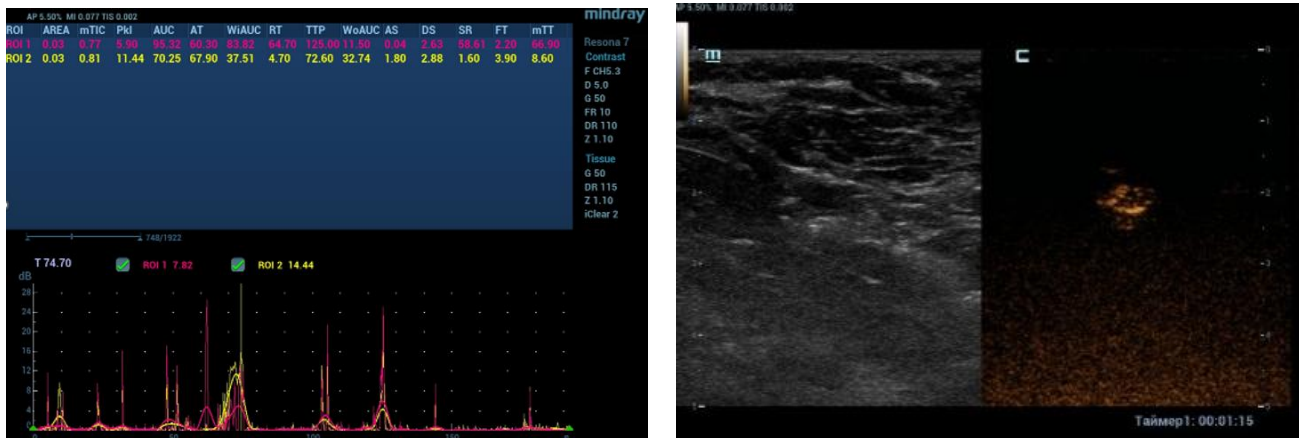


Рисунок 33 – Фото (скрин) экрана с кривой «время-интенсивность», количественными показателями и эхограмма пациентки Д, 57 лет; выявленный СЛУ с признаками интенсивного, гомогенного контрастирования (паттерн I)

При оценке качественных признаков накопления и распределения УЗКП данный случай относится к паттернам ($k=1$) с низким риском выявления метастаза (гомогенное заполнение без дефектов перфузии). Анализ количественных метрик: PKI=5,9 – умеренно низкий, RT=6,3 с – умеренное время достижения пика (без интенсивного накопления wash-in); FT = 42,6 с – длительное депонирование УЗКП в ЛУ (медленный wash-out), что более характерно для «доброкачественной» перфузии. При оценке параметров ЛУ при УЗИ: толщина кортекса составила 2,3 мм, при ЦДК– хилусный тип кровотока.

Интегральная вероятность модели составила $p=0,14$ (существенно ниже рабочего порога Юдена 0,38), что соответствует зоне низкого риска. В этой зоне у модели высокий NPV, т.е. низкая вероятность пропуска метастаза. Полученные цифровые значения параметров вводили в соответствующие ячейки excel-

калькулятора; в ячейке «риск метастаза» автоматически формировалось итоговое значение. (рисунок 34).

Комбинированная модель (up-front): k + PKI1 + RT1 + FT1	
Введите k (1–6), PKI1 (a.u.), RT1 (c), FT1 (c).	
Ввод	
k (1–6)	1
PKI1	5,9
RT1 (c)	6,3
FT1 (c)	42,6
BH (толщина коры, мм)	2,3
BI (0=хилусн,1=нехилусн)	0
Расчёт	
z_k	-0,710065464
z_PKI	-1,340383301
z_RT	-0,60415006
z_FT	-0,65927481
z_BH	0
z_BI	0
Логит	-1,804892046
P(SLN+)	0,141
Пороговые режимы	
Youden	0,38
High-Se	0,3
High-Sp	0,5
Риск метастаза	низкий

Рисунок 34 – Фото экрана (скрин) при использовании excel-калькулятора при прогнозировании статуса СЛУ при использовании УЗКП у пациентки Д, 57 лет

По номограмме: k (паттерн)=1 вносил минимальный вклад в риски; длинный FT снижал баллы риска; умеренные значения показателя RT также не формировали «настораживающего профиля»; в сумме получилось низкое количество баллов с итоговой низкой вероятностью метастаза. По данным окончательного гистологического исследования операционного материала (по данным БСЛУ): метастазы не выявлены. Тактика: стандартная БСЛУ без эскалации.

Пример 2. Пациентка И, 46 лет (высокий риск метастазирования). Поступила на хирургическое лечение с диагнозом рак левой молочной железы cT2N0M0, люминальный В HER2-негативный подтип. При проведении методики КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП на 106 с исследования идентифицирован один СЛУ с выраженными дефектами перфузии, неоднородным распределением и периферическим типом накопления УЗКП

(паттерн $k=V$), количественные параметры: $PKI=1,86$; $RT=10,2$ с; $FT=6,8$ с (рисунок 35).

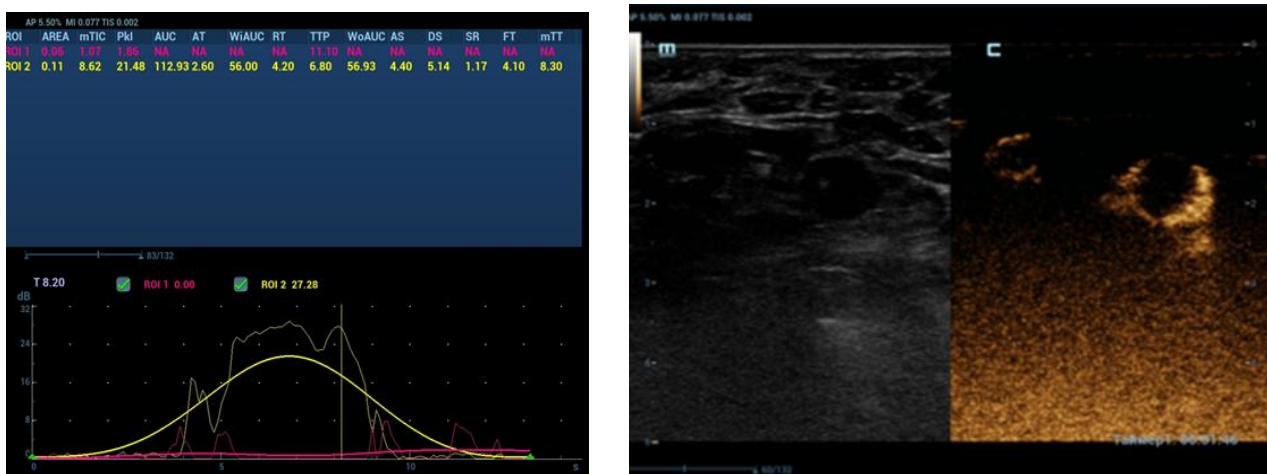


Рисунок 35 – Пациентка И., 46 лет. Фото (скрин) экрана с кривыми «время-интенсивность» и количественными показателями, на эхограмме – ЛУ с периферическим типом накопления УЗКП (паттерн V)

Анализ по количественным предикторам: $PKI=1,86$ – низкий пик усиления, $RT=10,2$ с – умеренно-продолжительное время достижение пика, $FT=6,8$ с – короткая фаза депонирования УЗКП (за счет быстрого «wash-out»), что чаще сопутствует метастатическому поражению. При оценке параметров ЛУ при УЗИ: толщина кортекса составила 3,1 мм, при ЦДК– хилусный тип кровотока (рисунок 36).

В данном примере была повышена специфичность и PPV, за счет чего достигнуто снижение ложноположительных результатов. Интерпретация по номограмме (качественная интерпретация баллов): k (паттерн)=5 вносит весомый вклад в суммарные баллы; короткий FT дополнительно увеличивает суммарный риск; низкий PKI в этом паттерне трактуется как признак «аконтрастности» пораженных участков, что поддерживает суммарный риск; суммарные баллы высокие, следовательно, и высокий показатель p .

Комбинированная модель (up-front): $k + PKI1 + RT1 + FT1$	
Введите k (1–6), PKI1 (а.у.), RT1 (с), FT1 (с).	
Ввод	
k (1–6)	5
PKI1	1,86
RT1 (с)	10,2
FT1 (с)	6,8
ВН (толщина коры, мм)	3,1
ВІ (0=хиллюсн, 1=нехиллюсн)	0
Расчёт	
z_k	2,629872088
z_PKI	-1,840597042
z_RT	-0,485445843
z_FT	-1,04828136
z_BH	0
z_BI	0
Логит	0,909370721
P(SLN+)	0,713
Пороговые режимы	
Youden	0,38
High-Se	0,3
High-Sp	0,5
Риск метастаза	высокий

Рисунок 36 – Пациентка И., 46 лет. Фото экрана (скрин-шот) при использовании excel-калькулятора для прогнозирования статуса СЛУ при использовании УЗКП

При общей оценке прогноза модели: высокий риск выявления метастаза в идентифицированном ЛУ. По данным гистологического исследования операционного материала – в одном (из шести, маркированных раствором индигокармина) ЛУ выявлен макрометастаз 4 мм, окончательная стадия – pT2N1M0.

4.6 Обсуждение полученных результатов

Одним из ключевых показателей эффективности методики КУЗИ с трансдермальным применением УЗКП у больных РМЖ является частота успешной детекции СЛУ. В проведенном исследовании суммарная частота детекции СЛУ составила 94,8% (200/211): 97,0% (129/133) в 1 группе пациенток без предоперационного лечения и 91,0% (71/78) – у пациенток после НАХТ. Полученные результаты соответствуют данным мировой литературы: по данным метаанализа Q. Cui и соавт., включавшего 16 исследований, частота детекции

СЛУ с применением КУЗИ варьировала от 70 до 100%, причем в большинстве работ с объемом выборки более 100 пациентов этот показатель превышал 90 % [95]. В систематическом обзоре и метаанализе Н. Deng и соавт. совокупная чувствительность КУЗИ с интрадермальным применением УЗКП для идентификации СЛУ при РМЖ составила 0,86, специфичность – 0,89, а площадь под кривой ROC – 0,94 [101].

Высокие показатели частоты детекции в 1 группе пациенток (97,0%) сопоставимы с результатами исследования J. Liu и соавт., в котором точность выявления СЛУ у 71 из 75 пациенток достигала 94,7% при периареолярном субдермальном введении раствора препарата Соновью [191]. В проспективном исследовании Y. Fan и соавт. частота идентификации СЛУ методом КУЗИ составила 96,3% у пациенток без предшествующего лечения, что совпадает с показателями проведенной нами работы [120].

Снижение частоты детекции СЛУ у пациенток после НАХТ (91,0%) связано с характерным ремоделированием лимфатической системы под воздействием системной цитостатической терапии. В многоцентровом исследовании SENTINA T. Kuehn и соавт. показали, что у пациенток с исходно метастатическими аксиллярными ЛУ (cN+), достигших конверсии после НАХТ, частота детекции СЛУ с применением радиоколлоида составляла 80,1%, частота ложноотрицательных результатов достигала 14,2% [170]. В работе Y. Fan и соавт. сообщается, что частота идентификации СЛУ при использовании УЗКП у пациенток после НАХТ также снижалась и достигала 89,9%, что несколько ниже по сравнению с больными без предшествующей системной терапии (96,3%) и сопоставимо с данными нашего исследования (91,0%). Авторы объясняют снижение показателей детекции развитием диффузного фиброза и облитерацией афферентных лимфатических сосудов, которые могут сохраняться даже в условиях полного патоморфологического ответа [120].

В настоящем исследовании в 9% случаев в группе пациентов после НАХТ визуализация СЛУ методикой интрадермального КУЗИ оказалась невозможной, что обосновывает целесообразность поиска комбинированных (гибридных) схем введения контрастного препарата (например, интрадермального в сочетании с пери- или интратуморальным) для повышения эффективности детекции в данной клинической ситуации.

В настоящей работе проведено прямое сравнение методики КУЗИ и радиоизотопной методики с применением ^{99m}Tc -меченного РФП. Частота детекции СЛУ при КУЗИ в 1 и 2 группе составила 97,0% и 91,0% соответственно, тогда как при трассировке РФП межгрупповые показатели достигали 91,7% и 87,2% соответственно. Разница между группами составила 5,4% (95% ДИ -0,5–11,5) для 1 группы и 3,9% (95% ДИ -6,3–14,1) для 2 группы, что при анализе non-inferiority свидетельствует о не меньшей эффективности КУЗИ по сравнению с классическим трассером (РФП). Данный результат подтверждается выводами Р. Machado и соавт., продемонстрировавших у пациенток после НАХТ сопоставимую эффективность лимфосонографии с использованием УЗКП Sonazoid и радиоактивного трассера (53% точность для обоих методов, $p > 0,50$) и существенно более высокую эффективность детекции ЛУ по сравнению с синим красителем (57 из 72 СЛУ выявлено с Sonazoid против 29 из 72 с синим красителем, то есть 79% против 40%), при этом все 15 метастатических СЛУ были идентифицированы методом лимфосонографии [202].

Разработанная в настоящем исследовании шестиуровневая классификация паттернов контрастирования СЛУ (паттерны I–VI) характеризует динамику изменений лимфатической перфузии по мере развития метастатического процесса в ЛУ: от гомогенного интенсивного контрастирования (паттерн I) при интактных ЛУ до полного отсутствия контрастирования (паттерн VI) при тотальном замещении паренхимы опухолевой тканью или полной блокаде афферентных лимфатических сосудов. Важным условием внедрения любой

классификационной системы в клиническую практику является ее высокая межнаблюдательская воспроизводимость. В настоящей работе данный показатель, оцениваемый с применением коэффициента каппы Коэна, составил $\kappa=0,95$, что соответствует «почти полному согласию» по шкале Landis–Koch (диапазон 0,81–1,00).

Высокая воспроизводимость классификации обусловлена рядом методологических факторов: детальной стратификацией паттернов с четкими визуальными критериями для каждой категории и стандартизацией протокола для специалистов, выполняющих исследование. Для сравнения, в исследовании L. Zhuang и соавт., применявших четырехуровневую схему классификации паттернов контрастирования при интрадермальном введении УЗКП, было установлено, что методика достигает высокой диагностической эффективности при оценке и стратификации аксиллярных СЛУ с метастатическим поражением [342]. В метаанализе Z.Niu и соавт., включавшем 5 исследований на 771 пациентке с РМЖ, показано, что гомогенное или равномерное распределение УЗКП указывает на доброкачественный характер ЛУ, тогда как гетерогенное, слабое или отсутствующее контрастирование – на злокачественный, с высокой суммарной чувствительностью 0,960 (95%ДИ 0,856–0,989) и умеренной специфичностью 0,807 [223].

Предложенная шестиуровневая классификация вносит существенный вклад в детализацию и стандартизацию описания паттернов по сравнению с ранее описанными системами. Для сравнения, в исследовании Y. Zhu и соавт. контрастирование ЛУ было классифицировано на три типа паттернов: гомогенное, гетерогенное и отсутствие контрастирования, что демонстрировало ассоциацию между типом паттерна и количеством метастатических аксиллярных ЛУ: у пациенток с I–II типом в 91,5% случаев отмечалось не более двух метастатических ЛУ, тогда как при III типе с отсутствием контрастирования в 70,6% случаев выявлялось более двух пораженных узлов [340]. Дополнительное

подтверждение высокой прогностической значимости качественных паттернов получено в исследовании W.Pang и соавт., в котором проведен анализ трансдермального использования УЗКП у пациенток с ранним РМЖ: при гомогенном контрастировании частота метастатического поражения СЛУ составляла 13,1%, при гетерогенном с частичными дефектами перфузии – 66,7%, а при отсутствии контрастирования – 88,9%, что подчеркивает последовательное увеличение риска по мере снижения однородности контрастирования и появления дефектов перфузии [229]. Расширение классификации до шести уровней в настоящей работе позволяет более детально дифференцировать промежуточные особенности распределения УЗКП (паттерны III–V) и, как следствие, более точно стратифицировать по степени риска метастатического поражения.

В группе пациенток с операцией up-front частота выявления метастазов возрастала с 13,7% при гомогенном интенсивном контрастировании (паттерн I) до 100% при аконтрастном VI типе паттерна; паттерны I–II ассоциировались с низким риском (13,6–13,7%), паттерн III представлял промежуточную категорию (29,4%), при IV и V паттернах метастазы выявлены в 87,5% и 71,4% случаев соответственно. Эти результаты схожи с выводами метаанализа M. Mei и соавт., в котором на основании данных нескольких исследований КУЗИ поверхностных ЛУ продемонстрированы высокая суммарная чувствительность и специфичность методики для дифференциальной диагностики доброкачественных и метастатических изменений; при этом большинство включенных работ указывали на характерное преобладание паттернов с гомогенным контрастированием при отсутствии признаков злокачественного процесса; гетерогенное, периферическое или отсутствующее контрастирование ассоциируется с высоким риском метастатического процесса в ЛУ [210].

Одной из патоморфологических причин наблюдаемых особенностей контрастирования служит нарастающая дезорганизация синусоидальной

системы ЛУ по мере увеличения объема метастатического поражения и опухолевой инфильтрации. Интактные ЛУ характеризуются сохраненной синусоидальной системой и равномерным распределением лимфы, что обеспечивает гомогенное накопление и распределение УЗКП (паттерн I). Микрометастазы и ИОК, локализованные в субкапсулярном синусе, могут вызывать очаговые нарушения лимфатической перфузии без значимого изменения характеристик контрастирования (паттерн II).

При сопоставлении результатов нашего исследования с интрадермальным введением УЗКП с данными работ, в которых контраст вводился внутривенно, представляет интерес схожесть полученных диагностических показателей. В исследовании S. Liang и соавт. чувствительность и специфичность высокочастотного КУЗИ (H-CEUS) поверхностных лимфатических узлов составили 95,9% и 92,9% соответственно, площадь под ROC-кривой (AUC) 0,944 при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных изменений [190].

В исследовании L.W. Du и соавт. показаны более высокие значения диагностической эффективности: при использовании параметров кривой «время–интенсивность» для прогнозирования метастатического поражения аксиллярных ЛУ AUC составила 0,936, чувствительность – 92% и специфичность – 87% [114].

Одним из важных результатов данной части исследования стало выявление статистически значимых изменений распределения паттернов контрастирования у пациентов после проведенной НАХТ. Доля гомогенного интенсивного контрастирования (паттерн I) снизилась с 54,9% в группе up-front до 29,5% после НАХТ ($p < 0,001$) с одновременным статистически значимым (с 6,0% до 19,2%) увеличением количества ЛУ с выраженными дефектами перфузии (паттерн IV). Данные особенности закономерно обусловлены структурными изменениями, индуцируемыми цитостатической терапией: диффузным фиброзом, дилатацией синусов, истощением лимфоидной ткани, гемосидерозом и жировым

замещением паренхимы. Исследования A.S. Brown и соавт., а также D. Sethi и соавт. показали, что такие изменения сохраняются независимо от наличия остаточной опухолевой ткани и способны нарушать лимфодренаж [60,264].

Наиболее значимым результатом является статистически подтвержденная ассоциация паттерна I (равномерное, гомогенное контрастирование) с подгруппой «сN0→ypN0» (51,9%; $\chi^2=9,058$; $df=3$; $p=0,0285$). В совокупности с паттерном II гомогенные паттерны составили 77,8% случаев данной подгруппы при существенно меньшей доле в группах с метастазами. Морфологической основой этого феномена служит сохраненная архитектура СЛУ с интактной синусной системой, обеспечивающей равномерное распределение УЗКП.

Наибольшая доля случаев пришлась на паттерн IV с выраженной гетерогенностью контрастирования: в подгруппе «сN+→ypN+» – 32,0%, в подгруппе с конверсией N-статуса «сN+→ypN0» – 23,5%, что указывает на его устойчивую ассоциацию с ycN+-статусом и резидуальным метастатическим поражением после НАХТ. По мере инфильтрации структур ЛУ опухолевыми клетками блокируются афферентные лимфатические пути, что приводит к неравномерному распределению УЗКП.

По данным исследования A.Glaeser и соавт. разная степень регресса (гетерогенный ответ) метастазов в разных ЛУ одного аксиллярного лимфатического коллектора в ответ на НАХТ выявлен в 47,2% случаев [134]. Такая морфологическая неоднородность закономерно проявляется в виде выраженного гетерогенного контрастирования при КУЗИ, что делает паттерн IV патофизиологически обоснованным маркером неполного лечебного патоморфоза и важным прогностическим признаком при выборе объема аксиллярного вмешательства. По этой причине при планировании хирургического вмешательства паттерн IV следует рассматривать как основание для предполагаемого расширения объема операции до АЛД.

Суммарное отношение шансов выявления метастатических ЛУ после НАХТ (ypN+) при гетерогенных паттернах (III–VI) в сравнении с гомогенными (I–II) составило 2,89 (95%ДИ 1,06–7,86), что свидетельствует о почти трехкратном возрастании вероятности выявления ЛУ с метастатическим поражением и подтверждает реальную дискриминирующую способность методики. Паттерны V–VI наблюдались исключительно у пациентов с исходным cN+-статусом, однако их интерпретация после проведенной НАХТ требует осторожности, т.к. лечебно-индуцированный фиброз при достижении полного патоморфологического ответа (pCR) способен формировать картину гипоперфузионных паттернов без какой-либо существующей на момент операции метастатической нагрузки.

Количественный анализ параметров ТИС выявил статистически значимые различия между паттернами контрастирования, что подтверждает наличие объективной перфузионно-динамической основы предложенной классификации.

В 1 группе пациенток с операцией up-front наиболее информативными предикторами метастатического поражения оказались PKI, AT и AS. Снижение значений PKI при паттернах IV–V (8,06–10,9 усл. ед.) по сравнению с паттернами I–II (20,07–10,5 усл. ед.) отражают уменьшение объема функционирующего лимфатического русла вследствие прогрессирующего нарушения лимфатической перфузии и дезорганизации синусоидальной системы. Подобная динамика паттернов лимфатического заполнения согласуется с результатами L-КУЗИ ЛУ в исследованиях J.Liu и соавт. и Y.Zhu и соавт., показавших, что гомогенное распределение УЗКП в структурах ЛУ характерно для интактных ЛУ, тогда как неоднородное усиление, периферическое кольцевидное заполнение и выраженные дефекты контрастирования достоверно ассоциируются с метастатическим поражением ЛУ и нарушением нормального лимфатического дренажа [191,341]. Эти выводы дополнительно подтверждены проспективным исследованием J. Yao и соавт., в котором классификация лимфатического

контрастирования СЛУ по паттернам (I–V) продемонстрировала выраженный градиент злокачественности (от минимальной частоты выявления метастазов при I и II типах до более 90% при типах IV–V) и высокую диагностическую эффективность (AUC до 0,967 при учете дефектов заполнения), что согласуется с прогрессирующим увеличением выраженности дефектов лимфатической перфузии при переходе от паттернов I–II к паттернам IV–VI в настоящем исследовании [324].

В ЛУ пациенток 2 группы после НАХТ изменился профиль значимых количественных параметров: наиболее информативными оказались показатели PKI и RT. Характерно увеличение RT при паттернах IV–V (72,68–140,23 с) по сравнению с паттернами I–III (47,02–55,33 с), что также отражает замедление лимфоциркуляции вследствие вышеописанных причин.

Настоящее исследование выявило четкую и статистически значимую связь паттернов контрастирования с прогнозированием объема метастатического поражения аксиллярных ЛУ. В 1 группе пациентов вовлечение двух ЛУ значительно чаще выявлялось при паттернах IV–VI (37,5–50%; $p=0,003$ по сравнению с паттернами I–III), а вовлечение трех и более ЛУ – при паттернах IV–V (12,5–28,6%; $p=0,003$). В общей когорте ($n=211$) суммарная частота поражения двух ЛУ при паттернах I–II не превышала 14,3%, тогда как при паттернах IV–VI составила 71,7%. Данные результаты согласуются с выводами исследования Y. Zhu и соавт., в котором у пациентов с I–II типом контрастирования в 91,5% случаев (65/71) было выявлено не более двух метастатических ЛУ, тогда как при III аконтрастном типе в 70,6% случаев (12/17) выявлено более двух метастатических ЛУ [340].

Прямое клиническое значение данной закономерности соответствует современным тенденциям индивидуализации выбора объема аксиллярной хирургии. После проведения исследования ACOSOG Z0011 стратегия ведения пациенток с ограниченным (1-2) метастатическим поражением аксиллярных ЛУ

постепенно пересматривается: для части больных стало возможным отказаться от выполнения АЛД в пользу лучевой терапии на зоны регионарного лимфооттока [17,41,89]. В этом контексте предоперационное прогнозирование количества метастатических аксиллярных ЛУ с интрадермальным применением УЗКП позволяет формировать группы пациенток с высокой вероятностью минимального аксиллярного поражения, которым возможна деэскалация объема аксиллярной хирургии, и, напротив, выявлять пациенток с высоким риском поражения множественных аксиллярных ЛУ, которым изначально показано выполнение АЛД.

Существенным дополнением к проведенному анализу объема метастатического поражения аксиллярных ЛУ является выявленная связь паттернов контрастирования с типом метастаза. В 1 группе пациентов макрометастазы (>2 мм) преимущественно ассоциировались с паттернами IV–VI (71,4–100%), тогда как при паттернах I–II доля макрометастазов составляла лишь 12,3–13,6% ($p<0,001$). Микрометастазы и ИОК преобладали при паттернах I–III (1,4–5,5%). Клиническая значимость данного наблюдения определяется современными стандартами лечения раннего РМЖ, допускающими деэскалацию аксиллярной хирургии при выявлении микрометастазов или ИОК в СЛУ [17,97].

В настоящем исследовании среди основных серошкальных ультразвуковых характеристик метастатического поражения ЛУ в общей когорте пациентов наибольшую диагностическую значимость продемонстрировал показатель толщины кортекса (AUC ROC=0,86; 95%ДИ 0,80–0,91), что существенно превосходило другие параметры: поперечный размер ЛУ (AUC=0,68), тип кровотока при ЦДК (AUC=0,60) и равномерность кортекса (AUC=0,57). При пороговом значении толщины кортекса 2,8 мм чувствительность составила 89,4% при отрицательной прогностической ценности 93,0%, что указывает на высокую надежность данного критерия для прогнозирования метастатического процесса.

Полученные данные согласуются с доказательной базой, подтверждающей ведущую роль толщины кортекса как основного диагностического маркера. Y.J. Choi и соавт. на основании ретроспективного анализа в многофакторной модели установили, что толщина кортекса более 3 мм является наиболее точным независимым предиктором метастатического поражения аксиллярных ЛУ у больных РМЖ (OR 4,14, $p < 0,001$) [84]. В исследовании A. Stachs и соавт. порог толщины кортекса в 3 мм обеспечивал чувствительность и специфичность на уровне 66,7% и 74,6% соответственно (AUC = 0,68); у пациенток с толщиной кортекса менее 3 мм лишь 3,2% имели более 2 метастатических ЛУ [280]. Аналогичный порог в 3 мм подтвержден в нескольких последующих работах, включая исследование N.Z. Antone и соавт., в котором толщина кортекса метастатических ЛУ была достоверно выше по сравнению с неметастатическими (медиана 7,5 мм против 2,1 мм; $p < 0,001$), AUC (ROC) – 0,967 при пороговом значении 3,4 мм [329].

Незначительное снижение порогового значения до 2,8 мм в настоящей работе следует интерпретировать с учетом принципиального различия в клинической задаче: оптимизация порога в сторону увеличения показателей чувствительности (89,4%) и отрицательной прогностической ценности (93,0%) при снижении специфичности (64,1%) диктуется стремлением к минимизации случаев пропуска случаев метастатических ЛУ в рамках предоперационного стадирования. Умеренно высокие показатели специфичности, наблюдаемые при изолированном использовании критерия толщины кортекса, обусловлены частым диффузным симметричным утолщением кортекса при реактивных лимфаденопатиях неопухолевого природы. Другие серошкальные признаки метастатического поражения (отсутствие/смещение хилуса, нехилусный тип кровотока, неравномерность кортекса, округлая форма узла) продемонстрировали более ограниченную чувствительность (36,2–52,6%), что согласуется с данными

литературы об ограниченной воспроизводимости и выраженной операторозависимости визуальных качественных критериев.

Гибридное использование статистически значимых параметров КУЗИ (паттерн контрастирования и количественные параметры ТИС: PKI, RT, FT) и характеристик серошкального УЗИ и ЦДК (толщина кортекса, тип кровотока) в комбинированной прогностической модели обеспечили существенное повышение диагностических показателей по сравнению с изолированным применением каждого из подходов: в общей когорте площадь под ROC-кривой возросла до 75%, чувствительность – 67,2%, специфичность – 80,0%, PPV – 60%, NPV – 85%.

Использование номограмм и калькулятора риска для персонализации лечебных решений при РМЖ является общепризнанным подходом в онкологической практике. С.Л. Hessman и соавт. выполнили сравнительную валидацию двух онлайн-номограмм (MSKCC и Stanford) для прогнозирования поражения неСЛУ и показали сопоставимую дискриминационную способность (AUC 0,72 и 0,70 соответственно), при этом MSKCC-номограмма демонстрировала более надежную калибровку; в ряде независимых исследований AUC для MSKCC-номограммы находилась в диапазоне около 0,75–0,77, что сопоставимо с показателями разработанной в настоящей работе комбинированной модели [145].

Невозможность оценки количественных параметров ТИС при аконтрастном VI паттерне создавала методологические затруднения при построении прогностических моделей; в настоящей работе при создании клинического excel-калькулятора для этих случаев применялось медианное заполнение пропущенных значений, что соответствует принятой практике обработки пропусков в клинических предиктивных моделях.

Практическая реализация модели в форме Excel-калькулятора и номограммы с тремя пороговыми режимами принятия решений создала

возможность ее непосредственного использования в клинической практике. Режим высокой чувствительности нацелен на минимизацию ложноотрицательных результатов и целесообразен у пациенток с высоким потенциалом метастазирования и агрессивными биологическими подтипами опухоли ($Ki-67 > 30\%$). Сбалансированный режим соответствует оптимальной точке на ROC-кривой с максимальным значением индекса Юдена и предназначен для стандартных клинических ситуаций. Режим высокой специфичности обеспечивает максимальную защиту от ложноположительных результатов и показан для применения у пациенток с менее агрессивными подтипами РМЖ, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, у которых эскалация аксиллярной хирургии сопряжена с высоким риском осложнений. Аналогичная стратегия персонализированного выбора пороговых значений на основе клинического контекста применяется в других прогностических моделях в онкологии, в частности, при использовании MSKCC-номограммы для решения вопроса о выполнении АЛД больным РМЖ с метастазами в СЛУ [54,308].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов и при планировании последующих исследований. Одноцентровый дизайн с использованием оборудования одного производителя и одного УЗКП (Соновью) ограничивает возможность прямого переноса разработанной классификации и прогностической модели на другие технические платформы и УЗКП. Для подтверждения универсальности предложенных инструментов необходима внешняя валидация на независимых когортах в условиях многоцентрового исследования с использованием оборудования различных производителей.

Редкие V и VI типы паттернов контрастирования были представлены ограниченным числом наблюдений (13 и 7 случаев соответственно), что снижает статистическую мощность при оценке их диагностической значимости. Будущие исследования с увеличенным объемом выборки необходимы для уточнения места

этих крайних паттернов в клиническом алгоритме. Кроме того, интерпретация аконтрастного паттерна (VI) после НАХТ остается дискуссионной: данная находка может быть обусловлена как массивным метастатическим поражением с блокадой афферентных лимфатических сосудов, так и фибросклеротическими изменениями при полном патоморфологическом ответе (pCR) [326].

Перспективным направлением развития методики является комбинация путей введения УЗКП (интрадермального и пери- или интратуморального) с целью повышения эффективности детекции СЛУ, особенно у пациенток после НАХТ, применение технологий глубокого обучения и искусственного интеллекта для автоматизированного выделения характеристик контрастирования (паттернов) и расчета параметров ТИС, а также интеграция данных мультипараметрического КУЗИ с характеристиками первичной опухоли, биологическим подтипом и данными молекулярного профиля в рамках комплексных мультимодальных прогностических алгоритмов. Накапливающиеся данные о применении КУЗИ для оценки ответа на неоадьювантное лечение и прогнозирования патоморфологического ответа указывают на возможность расширения области применения методики за рамки предоперационного аксиллярного стадирования. Интеграция разработанных клинических инструментов в электронные медицинские информационные системы с автоматическим расчетом риска на основе данных мультипараметрического УЗИ и цветовой кодировкой зон риска может способствовать внедрению персонализированного подхода к выбору объема аксиллярной хирургии.

ГЛАВА 5. ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ АКСИЛЛЯРНОГО СТАДИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ МИНИ-ИНВАЗИВНОЙ БИОПСИИ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА, ВЫЯВЛЕННОГО МЕТОДИКОЙ КОНТРАСТНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Верификации СЛУ на диагностическом этапе рассматривается как один из ключевых этапов аксиллярного стадирования при РМЖ, что обеспечивает получение морфологически подтвержденной информации до проведения хирургического вмешательства или начала НАХТ. В условиях ограниченной специфичности и вариабельности воспроизводимости клинико-диагностических критериев метастатического поражения ЛУ, перенос верификации на диагностический этап позволяет повысить точность стратификации пациентов по риску регионарного метастазирования и, следовательно, обосновать выбор лечебной тактики. Таким образом, МИ-СЛУ приобретает значение не только диагностической процедуры, но и элемента принятия решений при персонализации планирования лечения.

Методологическая значимость МИ-БСЛУ определяется ее потенциалом для уточнения статуса регионарных ЛУ (N-категория) на доклиническом этапе при сохранении принципов онкологической безопасности и минимальной инвазивности. Морфологическая верификация СЛУ на диагностическом этапе влияет не только на показания к НАХТ, но и на определение объема аксиллярной хирургии. В настоящей главе проанализированы диагностические возможности, показания и ограничения МИ-БСЛУ с проведением гистологической и цитологической верификации и организационно-методологические аспекты выполнения биопсии под ультразвуковой навигацией СЛУ по данным КУЗИ, а также интерпретация результатов в контексте действующих алгоритмов стадирования и маршрутизации пациенток.

5.1 Диагностическая эффективность гистологической верификации СЛУ, идентифицированного с применением УЗКП

В рамках нашей когорты биопсия выполнена во всех случаях детекции СЛУ методикой КУЗИ с интрадермальным применением УЗКП. Для каждого типа биопсии (ТАБ и ТБ) отдельно фиксировались неинформативные результаты, когда в полученном образце отсутствовали опухолевые клетки, ткани ЛУ или лимфоидные элементы. Однако ни в одном случае оба способа верификации одновременно не оказались неинформативными. Диагностическая точность предоперационной гистологической верификации СЛУ валидирована с использованием окончательного гистологического исследования операционного материала в качестве референсного метода. После выполнения методики КУЗИ, во всех случаях выполнена ТБ ЛУ по описанной в главе 2 методике с проведением гистологического исследования. В нашей когорте в 10 случаях в биоптате отсутствовали ткани ЛУ, эти случаи признаны неинформативными и исключены из дальнейшего анализа (по данным окончательного гистологического исследования, в 4 случаях были выявлены метастазы). Таким образом, анализ гистологической верификации проведен при оценке 190 случаев. Частота выявления метастазов по данным окончательного гистологического исследования (операционного материала) составила 28,9%.

В представленной матрице ошибок большинство пациентов без метастазов в ЛУ гистологическая верификация идентифицирует корректно: в 134 случаях при истинном отсутствии метастаза также предсказано отсутствие метастатического поражения (таблица 35). Ложноположительный случай встретился в 1 случае при истинном отсутствии метастаза модель ошибочно указала их наличие.

В группе с метастатическим поражением результаты сопровождалась увеличением количества ложноотрицательных заключений: в 30 случаях при

истинном наличии метастаза модель точно предсказала наличие метастаза, в 25 случаях метастазы были пропущены, при истинном наличии метастазов получено заключение об их отсутствии. Таким образом, гистологическая верификация демонстрирует крайне низкую частоту ложноположительных заключений при повышенной частоте ложноотрицательных результатов, отражающей пропуск части метастатических случаев.

Таблица 35 – Матрица ошибок (2×2) для гистологической верификации при определении статуса СЛУ, n= 190

Референсный метод	Предсказано «нет мтс»	Предсказано «есть мтс»
Истинно «нет мтс»	134	1
Истинно «есть мтс»	25	30

Проведенный анализ выявил следующие диагностические показатели гистологического метода при верификации СЛУ: чувствительность метода составила 54,5% (95%ДИ 41,5%–67,0%), специфичность – 99,3% (95%ДИ 95,9%–99,9%), положительная прогностическая ценность – 96,8% (95%ДИ 83,8%–99,4%), отрицательная прогностическая ценность – 84,3% (95%ДИ 77,8%–89,1%), точность методики – 86,3% (95%ДИ 80,7%–90,5%). Поскольку исследуемый тест является бинарным (с фиксированным порогом принятия решения), показатель AUC рассчитан как среднее значение чувствительности и специфичности и составил 0,769.

Коэффициент согласия к Коэна между предоперационной верификацией и референсным стандартом составил 0,618, что соответствует высокому уровню согласия. Наиболее частой причиной несоответствий были ложноотрицательные случаи, что отражается в умеренной чувствительности на фоне высокой специфичности. Такое соотношение показателей может отмечаться при невысокой доле случаев с микрометастазами.

Таким образом, гистологическая верификация обеспечивает высокую специфичность и положительную прогностическую ценность, при ограниченном уровне чувствительности. На основании полученных данных на практике: положительный предоперационный результат надежен для подтверждения метастатического поражения, но отрицательный результат требует осторожности и, при наличии набора клинико-инструментальных признаков и биологических особенностей опухоли, значимо связанных с риском метастазирования, может нуждаться в проведении повторно биопсии и верификации или изменении тактики и планировании аксиллярной хирургии (возможная эскалация).

Помимо факта наличия метастаза в выявленном СЛУ проведен анализ диагностических возможностей гистологической верификации в зависимости от типа метастаза (макро-, микрометастаз, ИОК). Чувствительность возрастала от ИОК и микрометастазов к макрометастазам, при стабильно высокой специфичности. Для верификации макрометастазов чувствительность составила 58,8% (95%ДИ 45,2%–71,2%), специфичность – 100,0%; для микрометастазов – чувствительность на уровне 6,7% (95%ДИ 3,0% – 56,4%); для ИОК– 0,0% (95%ДИ 0,0% – 79,3%), высокие показатели точности в этой группе метастазов обусловлены крайне низкой долей положительных случаев, поэтому следует ориентироваться на чувствительность и AUC (таблица 36).

Таблица 36 – Диагностические характеристики гистологической верификации при проведении МИ-БСЛУ в зависимости от типа метастаза

Подгруппа	n (pN>0)	Чувст-ть, %, 95% ДИ	PPV, %	NPV, %	Точность, %	AUC
Макрометастазы	51	58,8 45,2–71,2	100,0	86,3	88,5	0,8
Микрометастазы	6	16,7 3,0–56,4	100,0	96,4	96,4	0,6
(ИОК)	1	0,0	–	99,2	99,2	0,5

Для практической интерпретации полученный положительный гистологический результат надежен для подтверждения метастатического поражения независимо от типа и размера метастаза, отрицательный результат требует осторожности, особенно при ИОК и микрометастазах (целесообразны учет факторов риска метастазирования и рекомендации для проведения ребиопсии).

Полученные данные подтверждают высокую специфичность гистологической верификации, высокая положительная прогностическая ценность соответствует истинному метастатическому поражению, что делает метод надежным инструментом для подтверждения поражения и аксиллярного стадирования.

Ограничивающим фактором является чувствительность: часть истинно-положительных случаев остается нераспознанной на предоперационном этапе. Наиболее отчетливо это проявляется при минимальном объеме метастатического очага (микрометастазы, ИОК), который может не попасть в траекторию иглы при проведении ТБ.

Анализ по размеру показывает клинически закономерный тренд: чем больше метастатический очаг, тем выше вероятность его верификации; специфичность при этом остается стабильно высокой. Такой профиль диагностических характеристик дает основание доверять положительным заключениям в любой подгруппе, но требует осторожной интерпретации отрицательных результатов у пациенток из групп риска (опухоли с высоким метастатическим потенциалом).

В ходе исследования было зарегистрировано одно осложнение после проведения МИ-БСЛУ – формирование подкожной гематомы в аксиллярной области с переходом на переднюю грудную стенку, которая клинически проявилась через 3 часа после выполнения биопсии (рисунок 37). По классификации осложнений CIRSE данное осложнение соответствует Grade 1a,

то есть незначимому осложнению, купированному без необходимости дополнительной терапии и не сопровождавшемся последствиями или отклонением от стандартного течения. Состояние не потребовало медикаментозного лечения, инвазивных вмешательств или госпитализации и было расценено как местное осложнение. При выполнении хирургического этапа на аксиллярной области гематома не помешала выполнению детекции СЛУ с применением РФП, с техническими трудностями зона, окрашенная синим красителем, также была визуализирована.



Рисунок 37 – Фото. Подкожная гематома (обширное подкожное кровоизлияние в аксиллярной области с переходом на переднюю грудную стенку) через 3 часа после проведения МИ-БСЛУ

5.2 Диагностическая точность традиционной цитологической верификации

Цитологическое исследование материала ТАБ выполняли с использованием традиционной методики (сухая фиксация материала на стекле с последующим окрашиванием азур-эозином) и жидкостной технологии (пробоподготовка с использованием оборудования CellPrep и окрашиванием по Папаниколау). Сравнение результатов проводили с данным окончательного

гистологического исследования («золотой референсный стандарт»). В результате проведенной ТАБ в 3 случаях при цитологическом исследовании не было получено элементов ЛУ и опухолевых клеток, поэтому они были отнесены к неинформативным и не учитывались при оценке диагностических показателей в этой группе; по данным окончательного гистологического исследования среди ЛУ с неинформативным материалом метастазы не выявлены.

По матрице ошибок выявлено 137 истинно-отрицательных результатов, ложноположительные результаты не получены, 15 ложноотрицательных и 44 истинно-положительных результатов ($n=197$). При оценке диагностических возможностей выявлены следующие показатели: чувствительность – 74,6% (95%ДИ 62,2%–83,9%), специфичность – 100% (95%ДИ 96,0%–99,9%), точность – 91,9% (95%ДИ 87,2%–94,9%), PPV – 100% (95%ДИ 88,4%–99,6%), NPV – 90,1% (95%ДИ 84,4%–93,9%), AUC 0,869. Цитологическая верификация продемонстрировала более высокие диагностические показатели по сравнению с гистологическим методом при стабильно высокой специфичности и PPV.

Анализ диагностических возможностей цитологического метода при проведении МИ-БСЛУ демонстрировал высокую специфичность и PPV при одновременно высоких значениях чувствительности; выявляемость увеличивалась в зависимости от размера и типа метастаза, отрицательный результат у пациенток группы с высоким метастатическим потенциалом, следует интерпретировать с осторожностью.

В зависимости от типа метастаза чувствительность закономерно максимальна для макрометастазов – 78,2% (95%ДИ 65,6–87,1) и низкая для микрометастазов – 33,3% (95ДИ 9,7–70,0), для ИОК – 0. При всех типах специфичность остается максимальной. По размеру метастаза сохраняется та же тенденция: увеличение чувствительности от ИОК к макрометастазам (79,6% при размере более 2 мм), PPV стабильно высокая; NPV снижается при увеличении размеров метастаза (таблица 37).

Таблица 37 – Диагностические возможности цитологического метода (классическая цитология) в зависимости от типа метастаза

Группа	Чув-ть, % 95%ДИ	Спец-ть, % 95%ДИ	Точность, %	PPV, %	NPV, %	AUC
Макро МТС	78,2 65,6-87,1	100,0	93,7	100,0	91,8	0,891
Микро МТС	33,3 9,7- 70,0	100,0	97,2	100,0	97,1	0,667

Стандартизация техники забора материала, включая навигацию, локализацию и методические аспекты ТАБ необходимы для повышения чувствительности метода верификации при выявлении малых метастатических очагов в ЛУ.

5.3 Жидкостная цитологическая технология: диагностическая эффективность и ограничения

Для оценки диагностических возможностей верификации на основе жидкостной цитологии было включено 194 случая (в 6 случаях не было получено диагностического материала в виде лимфоидных и опухолевые клеток, по данным окончательного гистологического исследования в 1 случае с пропущенным при данной методике верификации выявлен макрометастаз). Как и с предыдущими методами верификации сравнение результатов также проведено с референсными значениями по данным окончательного гистологического исследования операционного материала.

По матрице ошибок установлено 135 истинно-отрицательных результатов, 0 ложноположительных, 18 ложноотрицательных и 40 истинно-положительных результатов (n=194).

Жидкостная цитология демонстрировала чувствительность на уровне 69,0% (95ДИ 56,2%–79,4%), специфичность – 100% (95%ДИ 96,0%–100,0%), положительная прогностическая ценность – 97,6% (95ДИ 87,4%–99,6%), NPV –

88,2% (95%ДИ 82,2%–92,4%); точность – 90,2% (95%ДИ 85,2%–93,6%); интегральная метрика AUC – 0,841. Доверительные интервалы указывают на высокую точность оценки специфичности и PPV (минимум ложноположительных), умеренно широкие интервалы чувствительности и NPV, что отражает наличие ложноотрицательных результатов. Согласие с референсом по к Коэна составило 0,745, что соответствует промежутку «умеренное–существенное» согласие.

Анализ по типу метастаза показывает закономерный градиент чувствительности для макрометастазов – 70,4% (95%ДИ 57,2–80,9), что обеспечивает высокую общую точность 91,4% и AUC=0,852. В группе микрометастазов отмечено снижение чувствительности до 50,0% при сохранении максимальной специфичности и PPV. Для выявления ИОК чувствительность – 0, что отражает ограничение по выявлению единичных опухолевых клеток цитологическими методиками на диагностическом этапе (таблица 38).

Таблица 38 – Диагностические возможности цитологического метода (жидкостная цитология) в зависимости от типа метастаза

Группа	Чув-ть, % 95%ДИ	Спец-ть, % 95%ДИ	PPV, %	NPV, %	Точность, %	AUC
Макро МТС	70,4 57,2– 80,9	100,0	100,0	89,3	91,4	0,85
Микро МТС	50,0 18,8 – 81,2	100,0	100,0	97,8	97,8	0,75

Стратификация по размерам метастатических очагов демонстрирует закономерный рост диагностических показателей по мере увеличения размера метастаза: чувствительность до 42,9% при размерах до 2 мм, возрастая до 71,7% при очагах более 2 мм. Таким образом, положительное заключение по жидкостной цитологии можно считать убедительным подтверждением метастатического поражения вне зависимости от типа и размера метастаза.

Отрицательные результаты надежны в большинстве случаев, однако при подозрении на микрометастазы и ИОК (особенно при опухолях с высоким метастатическим потенциалом) требуется осторожность интерпретации данных.

5.4 Сравнительный анализ эффективности комплексного цитологического исследования с применением традиционной и жидкостной методик

Для анализа диагностических возможностей цитологического метода (комплексное применение классической и жидкостной цитологии) включено 198 случаев (т.е. было исключено 3 случая, когда при выполнении ТАБ СЛУ ни одна из цитологических методик не выявила опухолевых клеток или элементов ЛУ). По матрице ошибок получено 135 истинно-отрицательных результатов, 0 ложноположительных, 14 ложноотрицательных и 48 истинно-положительных результатов (n=198).

Комплексная цитология продемонстрировала чувствительность и специфичность на высоком уровне – 77,4% (95%ДИ 65,6%–86,0%) и 100% соответственно (95%ДИ 96,0%–100%), PPV – 100% (95%ДИ 89,3%–99,6%), NPV – 90,6% (95%ДИ 84,8%–94,3%), точность – 92,4% (95%ДИ 87,9%–95,4%), AUC – 0,883). Комбинирование методик обеспечило прирост чувствительности и точности по сравнению с каждой методикой при изолированном использовании, клинически положительный результат комплексной цитологии остается высоконадежным методом верификации ЛУ.

Чувствительность комплексной цитологии при верификации клинически значимых макрометастазов составила 81,8% (95%ДИ 69,7–89,8), точность – 94,2%, AUC 0.91; при микрометастазах чувствительность составила 50%, ИОК – 0% при максимальной специфичности и высокой NPV. В клинической практике это подтверждает наибольшую эффективность объединения классической и жидкостной цитологии для выявления клинически значимых макрометастазов;

микрометастазы и ИОК остаются основным источником ложноотрицательных результатов (таблица 39).

Таблица 39 – Диагностические возможности комплексного цитологического метода (классическая+жидкостная цитология) в зависимости от типа метастаза

Группа	Чув-ть, % 95%ДИ	Спец-ть, % 95%ДИ	Точность, %	PPV, %	NPV, %	AUC
Макро метастаз	81,8 69,7 – 89,8	100,0	94,2	100	93,1	0,91
Микро метастаз	50,0 18,8 – 81,2	100,0	97,2	75,0	97,8	0,75

5.5 Комбинированная верификация как оптимальная стратегия верификации при МИ-БСЛУ

Совместное применение цитологического и гистологического методов при верификации СЛУ на диагностическом этапе направлено на повышение диагностической достоверности оценки статуса аксиллярных ЛУ. Цитологическое исследование аспирата обеспечивает получение результата с минимальной травматизацией, гистологическое исследование образца тканей, полученного при ТБ, формирует более полную морфологическую характеристику метастаза, повышает вероятность попадания в биоптат субклинических метастатических очагов, что снижает риск неопределенных или неинформативных заключений. В условиях ограничения специфичности и воспроизводимости клинической оценки ЛУ, комбинированный морфологический подход позволяет улучшить качество стратификации и тактических решений.

В нашей когорте в 188 случаях методики верификации (гистологическая+ обе или одна из цитологических методик) были информативны. По матрице ошибок получено 129 истинно-отрицательных результатов, 1 ложноположительный, 12 ложноотрицательных и 46 истинно-положительных результатов (n=188).

Комбинированная верификация демонстрировала высокую специфичность (99,2%) и PPV (97,9%, 95%ДИ 88,9%–99,6%) при высоких показателях чувствительности (79,3%, 95%ДИ 67,2%–87,7%) и точности (93,1%, 95ДИ 88,5%–95,9%). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,893, что свидетельствует о хорошей дискриминационной способности теста. Стратификация по типу метастаза подтверждает клинически закономерное нарастание показателя с максимальным значением в группе клинически значимых макрометастазов – 82,4% (таблица 40).

Таблица 40 – Диагностические возможности комбинированного (гистологическая+цитологический) способа верификации в зависимости от типа метастаза

Группа	Чув-ть, % 95%ДИ	Спец-ть,% 95%ДИ	PPV, %	NPV, %	Точность, %	AUC
Макро метастаз	82,4 69,7 – 90,4	99,2 95,8 – 99,9	97,7	93,5	94,5%	0,91
Микро метастаз	66,7 30,0 – 90,3%	99,2 95,8 – 99,9	80,0	98,5	97,8%	0,83
ИОК	0,0 0,0 – 79,3	99,2 95,8 – 99,9	–	99,2	98,5%	0,5

Практически полученные результаты означают, что положительный ответ, полученный комбинированным способом верификации, можно рассматривать как практически достоверный маркер метастатического поражения, в то время как отрицательный результат требует осторожной интерпретации у пациенток из групп риска с микрометастазами; в таких случаях окончательное гистологическое послеоперационное исследование остается золотым стандартом.

Для наглядного сопоставления диагностических показателей различных методов верификации СЛУ и клинически значимых макрометастазов представлены диаграммы по ключевым диагностическим параметрам (рисунок 38).

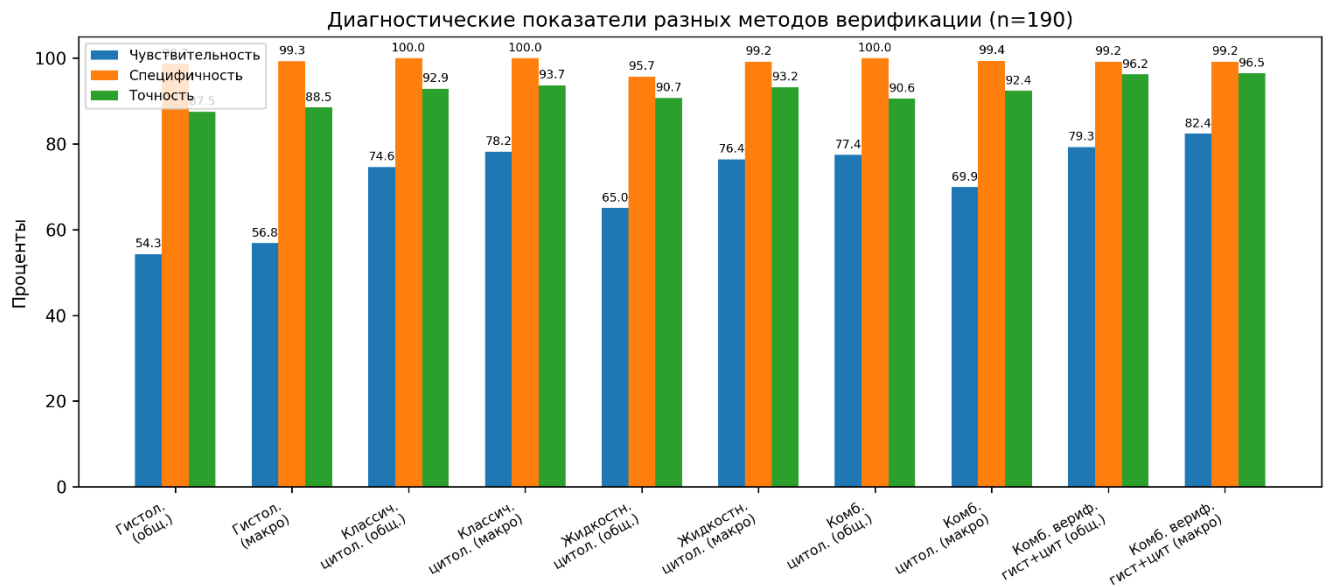


Рисунок 38 – Сравнение диагностических показателей (чувствительность, специфичность, точность) методов верификации СЛУ (общие показатели и показатели для макрометастазов)

5.6 Обоснование стратификации когорты и диагностическая эффективность МИ-БСЛУ у пациентов с высоким и низким риском выявления метастазов

Верификация СЛУ при РМЖ на диагностическом этапе решает клинически значимую задачу получения информации о статусе регионарных ЛУ перед началом лечения, что позволяет оптимизировать выбор схемы лечения, маршрутизацию пациентки и снизить объем инвазивных вмешательств. В большинстве публикаций диагностические показатели ТАБ и ТБ ЛУ изучаются в когортах с клиническими и ультразвуковыми признаками метастатического поражения. Такой подход закономерен, т.к. именно в этих группах вероятность метастатического поражения выше, а метастазы представлены очагами более 2 мм, что повышает вероятность прохождения иглы через метастатический очаг. Однако подобный дизайн имеет принципиальное ограничение: он демонстрирует эффективность метода в когортах с высокой исходной вероятностью обнаружения метастаза и плохо валидируется с реальной клинической практикой, когда значительная часть пациенток имеет умеренный или низкий

клинический риск поражения ЛУ с отсутствием явных ультразвуковых признаков метастазирования.

В нашем исследовании объектом морфологической верификации являлся каждый СЛУ, выявленный методикой КУЗИ, который потенциально является первым барьером метастазирования. Это отличает дизайн проведенного исследования от известных в литературе, когда оценка диагностических возможностей ТБ и ТАБ с гистологической и цитологической верификацией проводилась только для подозрительных ЛУ (LN-RADS 4-5), поэтому в анализ включена вся когорта пациенток, в том числе значимая доля больных с отсутствием клинико-ультразвуковых признаков метастазирования (LN-RADS 1–3). Таким образом, оценка диагностической эффективности МИ-БСЛУ в нестратифицированной (неселективной) группе пациентов привела к объединению двух клинически различных ситуаций: сценария высокого риска при высокой исходной вероятности метастазирования и сценария низкого риска с исходно низкой вероятностью выявления метастазов. Комбинация данных сценариев привела к наблюдаемому снижению показателей, в частности чувствительности и изменению коэффициента k . Однако такие результаты отражают не снижение диагностических показателей и недостатки метода, а различие клинических условий его использования.

В связи с этим проведена целенаправленная оценка диагностических показателей МИ-БСЛУ в двух стратифицированных группах: LN-RADS 1–3 с низким клинико-ультразвуковым риском метастатического поражения и LN-RADS 4–5 высокого риска обнаружения метастазов, которая решает одновременно несколько задач. Прежде всего, выявления соответствия исследованиям, посвященным верификации ЛУ с признаками метастазирования по данным УЗИ (корректно сравнивать преимущественно с нашей группой LN-RADS 4–5). Выделение группы высокого риска позволило корректно соотнести собственные результаты с опубликованными и показать, в какой мере различия

обусловлены не методикой биопсии, а различием объектов (идентифицированный СЛУ по данным КУЗИ против произвольно выбранного подозрительного ЛУ). Другой задачей послужила необходимость рассмотрения вопросов клинической применимости и маршрутизации пациенток. В реальной практике именно в группе LN-RADS 4–5 предоперационная морфологическая верификация имеет наибольшую клиническую значимость диагностического заключения: положительный результат может ускорять начало проведения НАХТ, служить основанием для изменения плана и объема аксиллярной хирургии, проведения аксиллярного картирования при планировании таргетной ЛД. Отрицательный результат в группе высокого риска не позволяет достоверно исключить метастатическое поражение и подлежит интерпретации с учетом клинико-ультразвуковой картины и принятых стандартов хирургического стадирования. В связи с этим оценка диагностической эффективности (NPV, κ) представляется наиболее принципиальной именно для данной категории пациентов.

При анализе результатов биопсии в группе с низкой вероятностью выявления метастазов (LN-RADS 1–3) была поставлена ключевая исследовательская задача – оценка добавочной диагностической ценности СЛУ, выявленного методикой КУЗИ с последующей верификацией. Анализ методик верификации в изолированном и комбинированном режиме позволяет понять, в каких клинических условиях оправдано расширение диагностического протокола.

В группе LN-RADS 1–3 все методики верификации демонстрировали высокую специфичность на уровне 99,3–100% при наличии лишь одного ложноположительного результата, полученного при ТБ и последующем гистологическом исследовании, что указывает на высокую достоверность положительного заключения верификации в данной клинической ситуации. При этом чувствительность имела ряд различий в зависимости от примененной

способа получения материала (таблица 41). Для ТБ и гистологического исследования чувствительность составила 38,5% ($\kappa=0,505$), что отражает ограниченную выявляемость метастатического поражения в данной когорте, вероятно обусловленную меньшей опухолевой нагрузкой и отсутствием четко визуализируемой части ЛУ, позволяющей выполнить таргетированный забор материала (например, гипэхогенная зона/неравномерное утолщение кортекса). Цитологические методики продемонстрировали более высокую чувствительность: 70,4% для классической цитологии ($\kappa=0,795$) и 63,0% – для жидкостной цитологии ($\kappa=0,734$), при сопоставимо высоких значениях точности (94,5% и 93,1% соответственно).

Таблица 41 – Диагностическая эффективность способов верификации СЛУ, выявленного методикой КУЗИ в когорте низкого риска выявления метастаза LN-RADS 1–3

Вид верификации/метод	n	TP	FP	TN	FN	Чувств., % (95% ДИ)	Специф., % (95% ДИ)	PPV, % (95% ДИ)	NPV, % (95% ДИ)	Точность, % (95% ДИ)	κ (95% ДИ)
Гистол. (ТБ)	142	10	1	11	6	38,5 (22,4–57,5)	99,3 (95,9–99,9)	96,8 (83,8–99,4)	87,9 (81,2–92,4)	88,7 (82,5–92,9)	0,505 (0,28–0,694)
Цитол. классич. (ТАБ)	146	19	0	11	8	70,4 (51,5–84,1)	100,0	100,0	93,7 (88,1–96,8)	94,5 (89,6–97,2)	0,795 (0,65–0,918)
Цитол. жидк. (ТАБ)	144	17	0	11	0	63,0 (44,2–78,5)	100,0	100,0	92,1 (86,1–95,7)	93,1 (87,7–96,2)	0,734 (0,56–0,867)
Комбинированная (ТБ+ТАБ)	149	21	0	12	6	77,8 (59,2–89,4)	100,0	100,0	95,3 (90,2–97,8)	96,0 (91,5–98,1)	0,851 (0,71–0,952)

Наилучшие показатели в этой группе пациенток обеспечивала комбинированная верификация (гистологический и цитологический метод): чувствительность – 77,8% при максимальных показателях специфичности, NPV – 95,3% и точности – 96,0%, с наивысшим согласованием с референсом по данным

окончательного гистологического исследования ($\kappa=0,851$). Таким образом, в LN-RADS 1–3 комбинирование методов снижало долю ложноотрицательных результатов при сохранении низкого риска ложноположительных результатов.

Аналогичная оценка выполнена в когорте пациентов с высоким риском выявления метастаза по данным клинического и ультразвукового методов (LN-RADS 4–5). Все методы верификации характеризовались максимальной специфичностью (100%), подтверждая соответствие положительного результата морфологической верификации наличию метастатического поражения по референсному стандарту (таблица 42). Чувствительность гистологической верификации составила 65,6% ($\kappa=0,560$), классической цитологии – 74,3% ($\kappa=0,644$), жидкостной цитологии – 70,6% ($\kappa=0,606$).

Таблица 42 – Диагностическая эффективность верификации СЛУ в когорте высокого риска выявления всех видов метастазов (LN-RADS 4-5)

Метод верификации	n	Т Р	Ф Р	Т N	Ф N	Чувст- ть,% (95% ДИ)	Спец- ть,% (95% ДИ)	PPV, % (95% ДИ)	NPV, % (95% ДИ)	Точнос- ть, % (95% ДИ)	κ (95% ДИ)
Гистол. (ТБ)	48	21	0	16	11	65,6 (48,3– 79,6)	100,0	100,0 (84,5– 100,0)	59,3 (40,7– 75,5)	77,1 (63,5– 86,7)	0,560 (0,3– 0,78)
Цитология классическая (ТАБ)	51	26	0	16	9	74,3 (57,9– 85,8)	100,0	100,0 (87,1– 100,0)	64,0 (44,5– 79,8)	82,4 (69,7– 90,4)	0,644 (0,44– 0,83)
Цитология жидкостная (ТАБ)	50	24	0	16	10	70,6 (53,8– 83,2)	100,0	100,0 (86,2– 100,0)	61,5 (42,5– 77,6)	80,0 (67,0– 88,8)	0,606 (0,41– 0,80)
Комбинированная (ТБ+ТАБ)	51	28	0	16	7	80,0 (64,1– 90,0)	100,0	100,0 (87,9– 100,0)	69,6 (49,1– 84,4)	86,3 (74,3– 93,2)	0,715 (0,52– 0,88)

Верификация с комбинацией гистологического и цитологического методов в этой когорте обеспечивала самые высокие показатели чувствительности на уровне 80,0%, точность – 86,3% с улучшением показателя согласия ($\kappa=0,715$) по сравнению с методиками в изолированном виде. Отрицательная прогностическая

ценность была ниже (NPV 59,3–69,6%), что обусловлено высокой распространенностью метастатических ЛУ в данной группе пациентов.

В группе пациентов LN-RADS 1–3 выявлена статистически и клинически значимая ассоциация между типом метастаза и чувствительностью. При макрометастазах чувствительность ТБ и гистологического метода составляла 42,9%, тогда как классическая и жидкостная цитология демонстрировали более высокую выявляемость (77,3% и 68,2% соответственно). Комбинация методов верификации обеспечивала максимальную чувствительность для клинически значимых макрометастазов – 81,8%, что указывает на комплементарность методов и снижение вероятности пропуска метастатического очага при их совместном применении. Для микрометастазов наблюдалось ожидаемое снижение чувствительности, особенно при проведении ТБ с гистологической верификацией (25,0%); цитологические методы демонстрировали чувствительность 50,0%, при комбинированной стратегии – 75,0%. При ИОК зарегистрирован единичный случай, при котором чувствительность всех методов составила 0%; ширина доверительных интервалов в этой подгруппе ограничивает интерпретацию, однако результат отражает принципиальную сложность выявления минимальных метастатических изменений ЛУ методикой МИ-КУЗИ (таблица 43).

В группе LN-RADS 4–5 чувствительность для выявления макрометастазов была стабильно выше, чем для метастазов размером менее 2 мм, и варьировала от 70,0% при ТБ до 78,8% при проведении ТАБ, достигая максимальных значений 81,8% при комбинированной верификации. Таким образом, при выявлении ЛУ с признаками метастатического поражения возможности верификации наиболее выражены именно для клинически значимых метастазов.

Таблица 43 – Чувствительность методов верификации СЛУ, выявленного методикой КУЗИ, в когорте LN-RADS 1–3 в зависимости от типа метастаза

Метод верификации	МакроМТС Чувст-ть, % (95% ДИ)	МикроМТС Чувст-ть, % (95% ДИ))
Гистология (ТБ)	42,9 (24,5–63,5)	25,0 (4,6–69,9)
Цитология классическая (ТАБ)	77,3 (56,6–89,9)	50,0 (15,0–85,0)
Цитология жидкостная (ТАБ)	68,2 (47,3–83,6)	50,0 (15,0–85,0)
Комбинированная (ТБ+ТАБ)	81,8 (61,5–92,7)	75,0 (30,1–95,4)

При выявлении микрометастазов (ограниченное количество наблюдений) чувствительность гистологической верификации и классической цитологии составила 0%; жидкостная цитология и комбинированный подход продемонстрировали ее на уровне 50%; при этом доверительные интервалы были широкими, что требует осторожности при интерпретации и подчеркивает нестабильность оценок при малых подгруппах (таблица 44).

Таблица 44 – Чувствительность методов верификации СЛУ, выявленного методикой КУЗИ, в когорте LN-RADS 4-5 в зависимости от типа метастаза

Метод верификации	МакроМТС Чувст-ть, % (95% ДИ)	МикроМТС Чувст-ть, % (95% ДИ))
Гистология (ТБ)	70,0 (52,1–83,3)	0,0 (0,0–65,8)
Цитология классическая (ТАБ)	78,8 (62,2–89,3)	0,0 (0,0–65,8)
Цитология жидкостная (ТАБ)	71,9 (54,6–84,4)	50,0 (9,5–90,5)
Комбинированная (ТБ+ТАБ)	81,8 (65,6–91,4)	50,0 (9,5–90,5)

В практическом плане анализ 1 группы пациентов (с операцией up-front) уточняет клинические условия, в которых отрицательный результат комбинированной верификации позволяет разграничить клинические сценарии, в которых отрицательный результат обладает достаточной исключаящей ценностью для принятия решений, требующих сохранения стандартного

хирургического аксиллярного стадирования, тем самым повышая валидацию результатов и их применимость в клинической практике.

Чувствительность комбинированного способа верификации оценивалась среди пациенток с метастатическим поражением ЛУ ($pN>0$). Доверительные интервалы (95%ДИ) рассчитаны по методу Вилсона. (таблица 45).

Таблица 45 – Чувствительность комбинированного способа верификации (гистологический и цитологический метод) СЛУ, выявленного КУЗИ в когорте с операцией up-front.

Подгруппа	Истинно-положительные	Ложно-отрицательные	Чувствительность, % (95% ДИ)
Низкий риск МТС (LN-RADS 1–3)	17	6	73,9 (53,5–87,5)
Высокий риск МТС (LN-RADS 4–5)	11	1	91,7 (64,6–98,5)
Общая когорта (LN-RADS 1–5)	28	7	80,0 (64,1–90,0)

В 1 группе пациентов (операция up-front) из 35 пациенток с метастатическим поражением ЛУ комбинированная верификация по данным МИ-БСЛУ выявила 28 случаев (чувствительность – 80,0%; 95%ДИ 64,1–90,0), при этом 7 случаев (20,0%) остались ложноотрицательными. При стратификации по клинико-ультразвуковой категории риска установлено, что в подгруппе высокой вероятности выявления метастаза (LN-RADS 4–5) пропущен 1 метастаз из 12 (чувствительность – 91,7%; 95%ДИ 64,6–98,5), тогда как основная доля ложноотрицательных результатов приходилась на подгруппу LN-RADS 1–3 (6 из 23; чувствительность – 73,9%; 95%ДИ 53,5–87,5). Полученные данные демонстрируют ожидаемую зависимость отрицательной прогностической ценности от исходного уровня риска метастаза и подчеркивают необходимость интерпретации отрицательного результата в контексте клинико-ультразвуковой стратификации.

Таким образом, в 1 когорте пациентов без НАХТ комбинированная верификация, выполненная методикой МИ-БСЛУ обеспечивает высокую выявляемость метастазов в группе пациентов с ожидаемо высокой вероятностью выявления метастатических изменений в ЛУ (LN-RADS 4–5), а выявленные недиагностированные метастазы чаще встречаются в группе низкого риска (LN-RADS 1–3), что следует учитывать при клинической интерпретации.

В когорте пациентов (n=18) с высоким риском обнаружения метастаза (LN-RADS 4–5) дополнительно был проведен анализ ассоциации положительного ответа по данным комбинированного метода верификации с наличием метастазов в дополнительные сигнальные и несигнальные ЛУ. Метастатическую нагрузку оценивали по количеству метастатически пораженных СЛУ (1,2 или 3) и по наличию метастазов в неСЛУ (1–2 или ≥ 3). По данным окончательного гистологического исследования метастаз в 1 СЛУ выявлен в 4 случаях (33,3%), в 2 СЛУ – в 5 случаях (41,7%), в 3 СЛУ – в 3 случаях (25,0%), метастазы в неСЛУ выявлены в 5 случаях (41,7%). Результат комбинированной верификации по данным МИ-БСЛУ имел выраженную ассоциацию с бóльшим количеством метастатических аксиллярных ЛУ: среди пациентов с комбинированным методом верификации метастатическое поражение 2 и более ЛУ наблюдалось в 8 из 11 случаев (72,7%), метастазы в неСЛУ – в 5 случаях (45.5%) (таблица 46).

Полученные данные позволяют рассматривать положительное заключение по данным МИ-БСЛУ в группе высокого риска не только как подтверждение факта наличия метастаза в СЛУ, но и как маркер клинически значимого объема поражения аксиллярных ЛУ. Отрицательный результат в данной группе пациентов в большинстве случаев соответствовал pN0 (6/7), однако сохранялся минимальный риск ложноотрицательного заключения (1/7), что требует индивидуальной интерпретации отрицательного результата даже при комбинированном подходе верификации.

Таблица 46 – Количество метастатических сигнальных и несигнальных аксиллярных лимфатических узлов в зависимости от результата комбинированной верификации в 1 группе с операцией up-front с высоким риском обнаружения метастаза по клинико-ультразвуковым данным (LN-RADS 4–5)

Показатель	Положительная верификация (n=11)	Отрицательная верификация (n=7)
pN+	11/11 (100,0%)	1/7 (14,3%)
МТС ≥ 2 СЛУ	8/11 (72,7%)	0/7 (0,0%)
МТС в неСЛУ	5/11 (45,5%)	0/7 (0,0%)
в т.ч. ≥ 3 неСЛУ	1/11 (9,1%)	0/7 (0,0%)

5.7 Заключение по главе

Для всех анализируемых методик верификации и их комбинации характерна стабильно высокая специфичность (99,2–100%), что свидетельствует о крайне низкой частоте ложноположительных заключений и высокой способности методов достоверно исключать метастатическое поражение при его отсутствии. Основные различия обусловлены вариабельностью показателей чувствительности: наименьшие значения продемонстрированы при гистологической верификации (54,5%), цитологические подходы характеризовались более высокими значениями (74,6% – для классической цитологии и 69,0% – для жидкостной цитологии), чувствительность увеличилась до 77,4% при комбинированном цитологическом подходе. Лучшее соотношение диагностических показателей достигнуто при комбинированном применении цитологического и гистологического методов: чувствительность составила 79,3%, что указывает на диагностическое преимущество гибридного подхода за счет снижения доли ложноотрицательных результатов при сохранении высокой специфичности.

Большой интерес представляла оценка диагностических возможностей верификации для клинически значимых макрометастазов, которая отличалась от

общих показателей более высокими показателями. Наименьшая чувствительность 58,8% отмечена при верификации гистологическим методом (специфичность 99,3% и точность 88,5%). Цитологические подходы обеспечили более высокие диагностические показатели: чувствительность классической и жидкостной цитологии составила 78,2% и 70,4% соответственно, комбинация цитологических методик повысила чувствительность до 81,8% (специфичность и точность – 99,3% и 94,2% соответственно). Максимальные интегральные диагностические показатели были получены при сочетании гистологической и цитологической верификации: чувствительность – 82,4% при специфичности 99,2% и общей точности 94,5%. Такая комбинация демонстрирует преимущество интегрированного подхода, обеспечивая более высокую выявляемость метастазов размером более 2 мм при сохранении высоких показателей специфичности.

Отдельно проведен анализ диагностических возможностей верификации СЛУ, выявленного методикой МИ-КУЗИ, в когорте пациенток с РМЖ без предоперационной НАХТ (операция up-front). Стратификация по критерию клиничко-ультразвукового риска (LN-RADS 1–3 и LN-RADS 4–5) позволила избежать смешения двух принципиально различных клинических сценариев и обеспечила корректное сопоставление результатов с опубликованными данными.

В группе низкого риска выявления метастаза (LN-RADS 1–3) все методы верификации продемонстрировали высокую специфичность (99,3–100%) при единственном ложноположительном результате. Чувствительность изолированных методов варьировала: ТБ с гистологическим исследованием – 38,5% ($\kappa = 0,505$), классическая цитология – 70,4% ($\kappa = 0,795$), жидкостная цитология – 63,0% ($\kappa = 0,734$). Наилучшие показатели в этой группе обеспечивала комбинированная верификация по данным совместной ТБ и ТАБ:

чувствительность 77,8%, точность 96,0%, NPV 95,3% при максимальном согласовании с референсом ($\kappa = 0,851$).

В группе высокого риска (LN-RADS 4–5) все методы также характеризовались 100% специфичностью и PPV. Чувствительность составила 65,6–74,3% для изолированных методов, достигая максимума 80,0% при комбинированном подходе ($\kappa = 0,715$). NPV в данной группе была закономерно ниже (59,3–69,6%), что обусловлено высокой долей выявляемых метастатических ЛУ.

Стратификация по типу метастаза подтвердила закономерное увеличение чувствительности по мере увеличения размера метастаза: в обеих группах риска комбинированная верификация обеспечивала максимальные показатели при макрометастазах (81,8%), тогда как при микрометастазах чувствительность всех методов значительно снижалась. В 1 когорте с операцией up-front среди пациентов с высоким клинико-ультразвуковым риском выявления метастазов чувствительность методики МИ-БСЛУ достигла 91,7% (95%ДИ 64,6–98,5).

В группе LN-RADS 4–5 положительный результат комбинированной верификации также ассоциировался с высокой метастатической нагрузкой (поражение двух и более СЛУ в 72,7% случаев, вовлечение неСЛУ – в 45,5%), что позволяет рассматривать его как маркер распространенного аксиллярного метастазирования при стадировании и планировании объема аксиллярной хирургии.

5.8 Обсуждение полученных результатов

В настоящей главе представлены результаты исследования, посвященного изучению МИ-БСЛУ, выявленного с использованием УЗКП, с последующей оценкой и сравнительным анализом верификации полученного материала с применением гистологического и цитологического методов. Принципиальное

отличие дизайна проведенного исследования заключалось в таргетированной (селективной) биопсии сигнального, а не случайного аксиллярного ЛУ у больных РМЖ. В результате в исследуемую когорту были включены все пациентки без учета признаков подозрительности по клинико-ультразвуковым данным, что расширило возможности предоперационного стадирования и выявления скрытых метастазов у части пациенток низкого риска, что в классическом диагностическом подходе осталось бы незамеченным на диагностическом этапе. Одновременно такой дизайн позволил объективно сопоставить наши результаты с работами, в которых преимущественно включались пациенты с клиническими и ультразвуковыми признаками метастатического поражения ЛУ.

Несмотря на зависимость клинической интерпретации диагностических возможностей МИ-БСЛУ от исходного риска выявления метастатического поражения (следовательно, от стратификации по классификации LN-RADS), первоочередной задачей при изучении диагностической стратегии являлось подтверждение базовой диагностической применимости и воспроизводимости в реальной когорте пациентов. Первая часть проведенного исследования, в которой результаты ТБ и ТАБ оценивались на всей совокупности пациенток без учета категории LN-RADS, рассматривалась как методологически необходимый этап, предшествующий стратифицированному анализу, и решала несколько необходимых задач, обеспечивающих корректность и воспроизводимость разных клинических сценариев.

Большинство публикаций, посвященных предоперационному стадированию и верификации аксиллярных ЛУ при РМЖ, проводят анализ групп пациенток с измененными ЛУ по клинико-ультразвуковым данным, что повышает наблюдаемую эффективность, но ограничивает внешнюю применимость результатов. В проведенном исследовании объектом являются пациентки, СЛУ которых идентифицированы с применением УЗКП, а сам алгоритм потенциально применим к пациенткам из всех групп риска, что

отражает реальную клиническую практику. Следовательно, на этапе до стратифицированного анализа продемонстрирована техническая воспроизводимость (возможность получения материала) и верификация при МИ-БСЛУ. Это обеспечивает устойчиво высокую специфичность за счет контроля ложноположительных результатов, а также высокие диагностические показатели и воспроизводимость метода. Решается задача сравнения методов верификации и их комбинации в отношении неинформативных заключений, базового уровня согласия с референсом, вклада комбинации в снижение ложноотрицательных результатов. Эти параметры являются характеристиками диагностической методики и сохраняют значение независимо от подгруппы применения. Общий анализ служит основой базового уровня для последующих сопоставлений эффективности и позволяет обоснованно интерпретировать различия между группами с низким и высоким риском выявления метастаза в ЛУ как эффекта клинической гетерогенности, а не как проявления случайной вариабельности диагностических показателей.

До проведения клинической стратификации риска выявления метастаза в ЛУ была подтверждена воспроизводимость метода МИ-БСЛУ. Для всех анализируемых методик и их комбинаций специфичность сохранялась на уровне 99,2–100%, что соответствует крайне низкой вероятности ложноположительных результатов и высокой клинической надежности положительного результата как основания для изменения тактики. На фоне практически неизменной высокой специфичности вариабельность диагностических показателей в основном определялась показателями чувствительности и структурой ложноотрицательных результатов. Так, в общей когорте чувствительность ТБ с гистологической верификацией составила 54,5% при точности 86,3%; цитологические методики демонстрировали более высокие значения чувствительности: классическая цитология – 74,6%, жидкостная цитология – 69,0% (при общей точности 90,2%), а комплексная цитология – 77,4% при

точности 92,4%. Комбинирование методов верификации за счет совместного гистологического и цитологического методов повышало чувствительность до 79,3% при сохранении высокой точности на уровне 93,1%, что отражает комплементарность тканевого и клеточного подходов и снижение количества пропусков метастазов.

В нестратифицированной выборке выявлен отчетливый тренд повышения диагностических показателей в зависимости от типа и размера метастаза. При гистологической верификации чувствительность последовательно снижалась от 58,8% при макрометастазах до 16,7% при микрометастазах и 0,0% при ИОК. Аналогичная закономерность отмечена для цитологических методик: для классической цитологии чувствительность составила 78,2%, 33,3%, 0,0% соответственно; для жидкостной цитологии – 70,4%, 50,0%, 0,0% соответственно, для комплексной цитологии – 81,8%, 50,0%, 0,0% соответственно. Выраженное повышение диагностических возможностей при увеличении размера метастатического очага демонстрировала комбинированная верификация (гистология+цитология): чувствительность достигала 82,4% при макрометастазах, и 66,7% при микрометастазах.

Таким образом, этап исследования без стратификации по группам риска выявления метастазов продемонстрировал надежность положительного результата, что позволило провести количественную оценку вклада различных способов проведения биопсии в показатели диагностической точности; была обоснована рациональность комбинации методов верификации за счет повышения диагностических показателей. Одновременно данный этап сформировал исходную точку для последующей клинической интерпретации и снизил риск некорректной оценки диагностической эффективности МИ-БСЛУ при анализе объединенной (нестратифицированной) когорты, в которой неизбежно смешивание разных уровней исходного риска и разных типов метастазов.

В связи с этим на следующем этапе выполнена стратификация по группам с низким (LN-RADS 1–3) и высоким (LN-RADS 4–5) риском выявления метастазов. Это позволило оценить диагностическую эффективность в условиях различного исходного риска метастатического поражения, корректно интерпретировать отрицательные результаты в группе высокого риска и сопоставить полученные данные с литературными данными, в которых анализ, как правило, ограничивается ЛУ с ультразвуковой картиной, характерной для метастатического поражения.

В группе пациенток с низким риском выявления метастаза верификация СЛУ методикой МИ-БСЛУ показала ожидаемо ограниченную чувствительность при максимальных показателях специфичности: для гистологического метода чувствительность составила 38,5%, специфичность – 99,3%. Единичный случай ложноположительного результата связан с гистологическим заключением, что подчеркивает практически полную достоверность положительного результата: PPV 97–100% для всех методов верификации в этой группе. Низкая чувствительность ТБ в этой группе обусловлена отсутствием выраженных ультразвуковых признаков поражения и техническими ограничениями таргетированного получения материала из метастатического очага, локализацией ЛУ. Цитологическая верификация оказалась более результативной: классическая и жидкостная цитология продемонстрировали чувствительность 70,4% и 63,0% соответственно, при специфичности 100%. Техническое проведение ТАБ позволило охватить больший объем ЛУ и выполнить набор материала при отсутствии явных узловых изменений (без таргетирования места биопсии) без технических трудностей, которые свойственны ТБ: риск осложнений из-за особенностей локализации близко к сосудисто-нервными структурами, грудной клетке, сложность контроля хода иглы. Тем не менее, обе цитологические методики продемонстрировали существенно лучшую чувствительность по сравнению с гистологической (к-согласие 0,73–0,80 и 0,51 соответственно).

Комбинация гистологического и цитологического методов увеличила чувствительность до 77,8% при сохранении специфичности 100% и высокой NPV 95,3%) и высокой согласованности с окончательным гистологическим исследованием ($\kappa=0,85$). Таким образом, комбинированный способ верификации можно рассматривать как инструмент раннего выявления метастатических изменений у пациенток с клинически негативными ЛУ.

В исследование К. Сох и соавт. с включением 371 пациентки с РМЖ и неизмененными ЛУ по данным УЗИ в 46 случаях методика биопсии ЛУ, выявленного интрадермальным контрастированием, была невыполнимой. Показатели чувствительности и специфичности предоперационной биопсии составили 61% и 100% соответственно. Получено 22 ложноотрицательных заключения (включая 10 макрометастазов и 12 микрометастазов); при отрицательном заключении в 8% случаев по данным послеоперационного гистологического исследования были выявлены метастазы [90].

В нашем исследовании группа высокого риска выявления метастазов имела схожую картину: чувствительность гистологического метода – 65,6% превышая указанные 61% в исследовании К.Сох и соавт., при этом цитологический метод в нашей работе оказался более эффективным (чувствительность – 74,3%), тогда как в ряде работ именно ТБ с гистологической верификацией рассматривают как метод с более высокой эффективностью.

В метаанализе N. Houssami и соавт. доля неинформативных биопсий составила 4,1%; несмотря на ограниченное число исследований с применением ТБ, совокупные данные указывают на преимущество получения материала для верификации этим способом по сравнению с ТАБ: чувствительность составила 83,4% и 78,6% соответственно. При анализе с исключением неинформативных случаев чувствительность составила 75,0% (95%ДИ 67,6–81,1), специфичность – 98,5% (95% ДИ 97,3–99,1). Авторы продемонстрировали существенную зависимость чувствительности от клинико-ультразвуковых характеристик: при

биопсии ЛУ с ультразвуковыми признаками метастатического поражения чувствительность выше по сравнению с биопсией визуализируемых, но морфологически неизмененных ЛУ (82,2% и 70,0% соответственно); в когорте cN0 чувствительность снижалась до 74,9% вследствие малого размера очага и меньшей вероятности попадания элементов метастаза в биоптат [148].

В нашей когорте по данным окончательного гистологического исследования доля метастазов среди пациенток группы низкого риска выявления метастазов составила почти 18% (т.е. у каждой 5-6-й пациентки с изначально благоприятной ультразвуковой картиной СЛУ содержал метастаз). Такой уровень «скрытых» метастазов подтверждает целесообразность расширения показаний к проведению МИ-БСЛУ на эту когорту. Выявление метастазов такого типа до операции позволяет точно провести стадирование процесса, своевременно скорректировать лечебную тактику, например, рассмотреть НАХТ на первом этапе лечения или сразу планировать необходимый объем аксиллярной хирургии. Отрицательный результат по данным МИ-БСЛУ у пациентов с LN-RADS 1–3 полностью не избавляет от необходимости стандартной процедуры БСЛУ, однако сочетание методов получения материала для верификации обеспечивает в этой группе высокую отрицательную прогностическую ценность на уровне 95%, что приближается к достоверному исключению метастазов.

У пациенток с высоким риском выявления метастатического поражения ЛУ диагностическая эффективность МИ-БСЛУ оказалась заметно выше. Специфичность при этом сохранилась на уровне 100% для всех методов верификации (с изначально подозрительными ЛУ ложноположительных заключений не наблюдалось). Гистологическая верификация выявила 65,6% случаев истинного поражения ЛУ, цитологический метод – 70,6–74,3%, чувствительность при комбинированном подходе верификации достигала 80,0%. Несмотря на такой прогресс по сравнению с группой LN-RADS1–3, отрицательный результат в группе высокого риска остается не максимально

надежным (NPV 59–70%), что объясняется высокой распространенностью метастазов в этой подгруппе. В практическом плане это означает необходимость учета интерпретации отрицательного заключения в этой группе с совокупностью факторов риска, особенно у пациенток с РМЖ с неблагоприятным биологическим профилем и высоким метастатическим потенциалом. Наши данные согласуются с ранее опубликованными исследованиями: большинство авторов отмечали близкую к 100% специфичность как ТАБ, так и ТБ, при умеренной чувствительности, ограниченной в основном за счет микрометастазов.

Различия могут быть связаны с методологическими особенностями: дизайн нашего исследования состоял в получении материала СЛУ двойным способом, тогда как в большинстве исследований применяли только один вид биопсии. Двойной подход по верификации позволил нивелировать долю неинформативных результатов – ни в одном случае ТБ и ТАБ одновременно не оказались неинформативными (если материал одного метода не содержал ткани или клетки ЛУ, то второй метод давал диагностический материал).

По литературным данным частота недостоверных ответов при одном виде биопсии достигает 5–10%. Таким образом, комбинированная тактика повышает надежность получения диагностического материала за счет взаимодополнения методов, что подтверждается и ростом κ -показателя согласия (до 0,71 в группе высокого риска и 0,56–0,64 для верификации по данным методик в изолированном виде) [148].

По данным метаанализа I. Balasubramanian и соавт., чувствительность ТАБ подмышечных ЛУ под ультразвуковым контролем составляет 74% (95%ДИ 70–78%), а ТБ– 88% (84–91%), анализ и оценка комбинированного подхода верификации не проводился. Частота зарегистрированных осложнений была статистически значимо выше при ТБ в сравнении с ТАБ: 7,1% и 1,3% соответственно ($p<0,001$), необходимость выполнения повторных

диагностических процедур была статистически значимо выше после проведения ТАБ – 4,0% и 0,5% после ТБ ($p < 0,001$) [53].

В исследовании О.М. Mahmoud и соавт. включены 108 пациенток РМЖ без стратификации ЛУ по ультразвуковым признакам и отнесения к категории «сигнальный». По данным окончательного гистологического заключения в 55,6% случаев выявлены метастазы. Неинформативными оказались 3,7% случаев. Чувствительность ТАБ с цитологическим исследованием составила 83,3%, что сопоставимо с показателями чувствительности комплексной цитологии на общей когорте пациентов в нашей работе – 77,4%. PPV– 100%, NPV– 81,5%, точность– 90,4%; в структуре ошибок– 10 ложноотрицательных результатов при отсутствии ложноположительных. Максимальные значения чувствительности (100%) при выполнении ТБ и гистологической верификации не могут рассматриваться как объективные, т.к. ТБ выполнялась только в 33,3% случаев при технически безопасном расположении ЛУ и максимально удобном размере ЛУ и метастаза [54].

Метаанализ J-S.Руо и соавт. включал не только гистологическое и классическое цитологическое исследование, но и методику жидкостной цитологии. По данным метарегрессии диагностическая точность ТБ была выше, чем ТАБ (0,896, 95%ДИ 0,844–0,932 и 0,844, 95%ДИ 0,825–0,862 соответственно), $p = 0,044$. Анализ по методам верификации выявил схожую диагностическую точность для классической и жидкостной цитологии (0,86) [241]. Положительные результаты всех методов практически во всех работах достигают 98–100% специфичности, что согласуется с данными проведенного нами исследования (единичный ложноположительный результат). Метаанализ Н. Zheng и соавт. включал анализ 22 исследований (3548 пациенток) для оценки диагностической точности ТАБ под ультразвуковой навигацией и 11 исследований (758 пациенток) для оценки точности ТБ, выполненной под ультразвуковой навигацией при биопсии «подозрительных» аксиллярных ЛУ у больных РМЖ.

Чувствительность ТАБ составила 79% (95%ДИ 73–84%), специфичность – 96% (95%ДИ 92–98%). Для ТБ показатели чувствительности и специфичности составили 85% (95%ДИ 81–89%) и 93% (95%ДИ 87–96%) соответственно [336]. В рамках подобного дизайна, продемонстрированного в исследовании (когорты без НАХТ, при наличии признаков метастазирования– LN-RADS4-5), при оценке диагностических показателей комбинированного метода верификации в нашем исследовании выявлены значимо более высокие показатели чувствительности – 91,7% (64,6–98,5).

В метаанализе Q.Ху и соавт. показано, что при высокой суммарной диагностической эффективности ТБ подмышечных ЛУ вариабельность между исследованиями в основном обусловлена показателями чувствительности, которая зависит от клинико-биологической гетерогенности включенных когорт и технических параметров проведения процедуры. Подгрупповой анализ продемонстрировал влияние включения пациенток после НАХТ (чувствительность – 89%, что сопоставимо с данными нашего исследования при комбинированном способе верификации – 82%), а также выраженные межрегиональные различия, которые авторы связывают с особенностями дизайна исследований, используемыми критериями метастатического поражения ЛУ, практикой выполнения биопсии и опытом специалистов, проводящих гистологическое исследование. Дополнительный интерес представляет вывод об увеличении чувствительности в зависимости от размера первичной опухоли МЖ: при размере менее 2,5 см чувствительность составила 88%, при размере более 2,5 см – 91%, что согласуется с биологической большей вероятностью метастазирования и меньшим вкладом технических особенностей при проведении ТБ. Авторы показали, что число полученных образцов ткани (выстрелов трепан-пистолетом) является параметром, поддающимся оптимизации и влияющим на чувствительность: при получении более трех

образцов чувствительность возрастала до 91%, при меньшем количестве – составляла 88% [299].

Особый интерес представляет проспективное одноцентровое исследование S-Y Wu и соавт., в котором проведен анализ возможностей ТАБ и цитологической верификации маркированного до начала лечения ЛУ у пациенток с исходно позитивными аксиллярными ЛУ (cN+) после проведения НАХТ (n=104). Цель исследования – на предоперационном этапе предсказать остаточный метастаз в ЛУ, который был поражен до начала НАХТ, что позволило бы деэскалировать объем аксиллярной хирургии. При сопоставлении с хирургическим стадированием (ТАД) методика предоперационной верификации характеризовалась высокими показателями специфичности (98%), но низкой чувствительностью на уровне 60%: общая точность составила 67%, частота ложноотрицательных результатов достигала 60%, что ограничивает применение отрицательного цитологического заключения как основания для исключения остаточного поражения ЛУ. Диагностическая эффективность существенно зависела от ультразвуковой картины маркированного узла: при стабилизации или прогрессировании по данным УЗИ ложноотрицательные результаты не отмечались, тогда как при частичном ответе они регистрировались в 37% случаев, а при ультразвуковой картине неизмененного ЛУ – в 84%, что подчеркивает несоответствие УЗ-картины истинному урN0-статусу. Истинно-положительные результаты чаще наблюдались при наличии двух и более метастатических ЛУ после НАХТ, тогда как высокий исходный объем поражения (четыре и более метастатических ЛУ) до начала лечения ассоциировался с повышением вероятности ложноотрицательного результата; возможным механизмом снижения чувствительности рассматриваются эффекты НАХТ на метастаз и ЛУ (фиброзирование и ремоделирование), затрудняющие выбор участка для таргетированного получения материала. Диагностические показатели согласуются с данными нашего исследования: в когорте пациентов

без НАХТ показатели чувствительности также выше, чем в общей когорте, в которую были включены пациенты после НАХТ независимо от исходного статуса ЛУ (особенно в когорте с высоким риском выявления метастатических ЛУ – 91,7%) [319].

В ряде работ анализируется возможность выполнения биопсии СЛУ, выявленного с помощью КУЗИ, на предоперационном этапе в небольших когортах пациентов. В исследовании A.R. Sever и соавт. диагностические показатели были ниже, чем в нашей работе: из 126 случаев успешной детекции и биопсии СЛУ предоперационная ТАБ или ТБ выявила метастатическое поражение в 17 случаях, 9 ложноотрицательных заключений; ложноположительных заключений не отмечено, чувствительность метода составила 65%, специфичность – 100%, при PPV 100% и NPV около 92%. Среди ложноотрицательных результатов в 4 случаях по данным окончательного гистологического исследования выявлены микрометастазы, что подчеркивает зависимость показателей верификации от размеров метастаза [265].

По данным исследования S. Rautiainen и соавт., в когорте из 54 больных РМЖ при биопсии СЛУ, выявленного с помощью УЗКП, была продемонстрирована максимальная специфичность (100%) и высокая прогностическая ценность положительного результата (PPV 100%) при умеренной чувствительности 66,7% (95%ДИ 35,4–88,0), что авторы связали с включением пациенток без ультразвуковых признаков метастатического поражения. Следует отметить, что в данной работе диагностические показатели рассчитывались по выявлению макрометастазов, тогда как микрометастазы и ИОК были отнесены к отрицательным случаям. В нашей работе чувствительность ТБ с гистологической верификацией макрометастазов была несколько ниже и составила 58,8% (95%ДИ 45,2–71,2), при этом значения PPV и общей точности оставались высокими – 100% и 88,5% соответственно [246].

В ретроспективном исследовании P.C. Buzatto и соавт. включающем 241 пациентку, проведена оценка диагностических возможностей УЗИ и ТАБ под ультразвуковой навигацией у больных операбельным РМЖ без предшествующей НАХТ. УЗИ аксиллярной области продемонстрировало умеренные диагностические показатели при выявлении метастатических ЛУ (чувствительность – 59%, специфичность – 79%, точность – 70%), добавление ТАБ с цитологическим исследованием (только ЛУ с признаками метастазирования по данным УЗИ и трактованием неинформативных биопсий как «отрицательные») приводило к увеличению специфичности до 97% и 92%, но значимым снижением чувствительности до 40%. Авторы интерпретируют это как следствие последовательной диагностической стратегии, при которой итоговая чувствительность ограничивается суммарной ошибкой каждого предыдущего диагностического этапа, тогда как преимущество обусловлено повышением вероятности истинно-положительного результата. Важным клиническим выводом работы является возможность стратификации пациентов по количеству метастатически измененных ЛУ. При неизменной ультразвуковой картине в 2,7% случаев выявлено более двух метастатических ЛУ, при наличии ультразвуковых признаков поражения с положительным цитологическим результатом в 50% случаев отмечалось поражение более двух ЛУ. При этом отрицательный цитологический результат на фоне подозрительных по УЗИ ЛУ не исключал метастазирование: метастазы были выявлены в 28% случаев [67].

В исследовании J. Zhong и соавт. было включено 126 пациенток, которым на диагностическом этапе проводилась детекция СЛУ с применением УЗКП с последующей цитологической верификацией. По данным окончательного гистологического исследования метастазы выявлены в 31,7% случаев, диагностические показатели составили: чувствительность – 85,0%, специфичность – 100%, точность – 95,2%, PPV – 100%, NPV – 92,4%. В структуре

ложноотрицательных результатов в трех из шести случаев обнаружены микрометастазы, а еще в трех – метастазы в неСЛУ [338].

В многоцентровом ретроспективном исследовании Y. Li и соавт. проанализировали данные 7617 пациенток с ранним РМЖ (сT1–2cN0–1 стадии), которым проводили ТАБ ЛУ (выбранного неселективно по ультразвуковым признакам). Среди пациенток, которым выполнялась АЛД, метастатическое поражение аксиллярных ЛУ выявлено в 63,3% случаев. При положительном предоперационном цитологическом заключении доля пациенток с метастазами в ЛУ достигала 91,9%, тогда как при отрицательном заключении – 22,8% ($p < 0,001$). Дополнительные метастатические ЛУ выявлены в 40,9% случаев (значительно чаще отмечалось у пациенток с положительным предоперационным цитологическим исследованием (60,3%; $p < 0,001$)). Авторы пришли к выводу о независимой прогностической значимости положительного результата по данным ТАБ на предоперационном этапе как предиктора поражения дополнительных подмышечных ЛУ (отношение шансов 2,78; 95%ДИ 1,81–4,22), что является инструментом стратификации опухолевой нагрузки помогающим выделять группу пациенток высокого риска по поражению неСЛУ [186]. В вашем исследовании реализована стратегия селективной биопсии СЛУ, что расширяет диагностические возможности в ситуациях при отсутствии ультразвуковых признаков метастазирования (LN-RADS 1–3). Общая закономерность совпадает: диагностическая информативность предоперационной комбинированной верификации зависит от типа метастаза с увеличением чувствительности в группе высокого риска (LN-RADS 4–5) и концентрацией пропусков преимущественно в группе низкого клинико-ультразвукового риска выявления метастазов.

Ключевым фактором, ассоциированным с риском ложноотрицательного результата, является тип метастаза. Наш анализ подтвердил увеличение показателей чувствительности для всех методов верификации в группе

макрометастазов (>2 мм): в группе LN-RADS 4–5 чувствительность МИ-БСЛУ при комбинированном подходе верификации достигала 81,8%, для микрометастазов чувствительность снижалась вдвое; гистологическая верификация обеспечила выявление лишь 25–30% микрометастазов, цитологическая – около половины случаев, и только комбинация методов позволила повысить показатель до 75%. Для ИОК все методы верификации продемонстрировали чувствительность на минимальном уровне. Данный факт отмечен в большинстве литературных источников и неоднозначен. С одной стороны, пропуск даже микрометастаза означает занижение стадии (pN) и потенциально может сказаться на выборе тактики лечения. С другой стороны, клиническая значимость ИОК и микрометастазов ограничена. Результаты рандомизированных исследований (ACOSOG Z0011, IBCSG 23–01) показали отсутствие влияния такого типа метастазов на выживаемость при проведении адъювантного лечения (химиотерапия и лучевая терапия), что позволяет отказаться от АЛД у пациенток с микрометастазами в СЛУ. Фактически, ИОК исключены из категории N1 и рассматриваются отдельно как pN0(i+) без изменения тактики. Таким образом, современная парадигма тактики аксиллярной хирургии сводится к диагностике клинически значимых макрометастазов в регионарных ЛУ, что меняет маршрутизацию пациентки, объем аксиллярной хирургии, схему лечения. На этом фоне относительно невысокая чувствительность МИ-БСЛУ приемлема, т.к. основные недиагностированные случаи связаны с микрометастазами [128,133].

В ходе проведенного исследования не было зафиксировано серьезных осложнений при выполнении МИ-БСЛУ: одно осложнение в виде выраженной гематомы, которое не потребовало дополнительного лечения и вмешательства, что не помешало проведению детекции СЛУ с применением РФП и УЗКП с последующей верификацией и проведению БСЛУ. Некоторые авторы сообщают о развитии рубцово-склеротических изменений вокруг биопсированного ЛУ, что

может затруднять детекцию СЛУ во время БСЛУ. N. Serquiz и соавт. в 19% случаев после ТБ (игла 14G) выявили перинодальный фиброз, при этом в 8% случаев хирургами отмечены явные технические трудности при выделении таких ЛУ во время операции, несмотря на это во всех случаях СЛУ был успешно выявлен и удален, то есть клинических неудач при картировании не выявлено. Авторы рекомендуют учитывать этот эффект и, по возможности, минимизировать травматизацию ЛУ при биопсии (например, использовать иглу с меньшим диаметром, сокращать интервал между МИ-БСЛУ и операцией) [262]. В других исследованиях также указывается, что получение материала для гистологического исследования требует удаления значимого фрагмента ЛУ, что теоретически может усложнять детекцию СЛУ с применением РФП или индоцианина зеленого (ICG) [319]. Тем не менее, клинически подобные случаи описываются редко и не влияют на общую результативность БСЛУ (идентификация СЛУ остается на уровне 90–95%) т.е. на уровне стандартной методики), поэтому МИ-БСЛУ может считаться безопасной, при условии соблюдения техники и онкологических принципов.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало практическую реализуемость и эффективность МИ-БСЛУ с последующей верификацией СЛУ, способность выявления и верификации подавляющего большинства клинически значимых метастатических ЛУ, прогнозировать количество метастатических аксиллярных ЛУ. Полученные данные согласуются с современными тенденциями по теме деэскалации хирургического стадирования и подтверждают эффективность и информативность минимально инвазивных вмешательств при аксиллярном стадировании у больных РМЖ.

ГЛАВА 6. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРАСТ-УСИЛЕННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СТАТУСА СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА

Молекулярные подтипы РМЖ отличаются иммуногистохимическими характеристиками, клиническим течением, прогнозом, также имеют характерные признаки по данным различных методов лучевой диагностики. Контрастная визуализация и оценка ангиоархитектоники опухоли может отражать агрессивность роста: например, более высокий индекс микрососудистой плотности чаще характерен для биологически неблагоприятных подтипов с высоким метастатическим потенциалом и неблагоприятным прогнозом. Методика КУЗИ рассматривается как перспективный способ неинвазивного прогнозирования подтипа и агрессивности опухоли на основании данных о биологических характеристиках РМЖ.

Цель данного этапа исследования заключалась в проведении анализа ангиоархитектоники опухолей, поскольку она тесно связана с их молекулярно-биологическими характеристиками, потенциалом прогрессии и регионарного метастазирования. Исследование направлено на анализ ангиографических особенностей в зависимости от подтипа опухоли (люминальный/нелюминальный, HER2-позитивный/негативный), степени злокачественности, а также на изучение сочетания качественных и количественных параметров для разработки неинвазивных способов дифференциальной диагностики, способных дополнить иммуногистохимическую и гистологическую оценку.

6.1 Характеристика клинического материала

Для решения задач, связанных с выявлением особенностей перфузии первичной опухоли МЖ с внутривенным введением УЗКП, в исследование были

включены 105 пациенток с первично-операбельным инвазивным РМЖ из когорты up-front, которые были распределены на подгруппы в соответствии с задачами анализа. Первая стратификация выполнялась по гормонорецепторному статусу (люминальные и нелюминальные подтипы), вторая – по HER2-статусу (HER2-позитивные и HER2-негативные опухоли), третья – по степени злокачественности: в одну группу вошли пациентки с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями (G1–2), в другую – с низкодифференцированными карциномами (G3).

Средний возраст больных данной когорты составил $53,9 \pm 12,6$ лет, медиана – 50 лет. По репродуктивной функции преобладали пациентки в перименопаузальном и постменопаузальном периоде – 41 (39,0%) и 37 (35,3%) пациенток соответственно, $\frac{1}{4}$ – в репродуктивном периоде.

По локализации опухоль чаще выявлялась в правой МЖ (54,3%), по локализации: чаще в верхне-наружном и нижне-наружном квадрантах 69 (65,7%) и 18 (17,1%) соответственно. В 10 случаях (9,5%) в МЖ выявлено 2 и более опухолевых узла (мультифокальная и мультицентричные формы). Более подробные данные по возрасту и локализации опухоли представлены в таблице 47.

Таблица 47 – Распределение больных по локализации и форме роста опухоли, возрасту, репродуктивной функции, n-105

Параметр	Значение, абс.	%
Возраст (среднее $\pm$ SD)	$53,9 \pm 12,6$	
Сторона поражения		
Правая МЖ	57	54,3
Левая МЖ	48	45,7
Квадрант		
Верхне-наружный	69	65,7
Нижне-наружный	18	17,1
Верхне-внутренний	5	4,7
Нижне-внутренний	4	3,8
Центральная зона	9	8,7
Мультицентричность	10	9,5

Продолжение таблицы

Репродуктивная функция		
Репродуктивный период (до 45 лет)	27	25,7
Перименопауза (45-55 лет)	41	39,0
Постменопауза (55 и старше)	37	35,3

Средний размер опухоли по данным макроскопического описания операционного материала составил 17,1 мм. (95%ДИ 15,8–18,5 мм). В случае мультицентричности учитывался размер наибольшего опухолевого узла. По клиническим данным более часто размер опухоли составлял 11-20 мм – 62 пациентки (59,0%), в 16 (15,2%) случаях не превышал 10 мм, в 20 случаях (19,0%) максимальный размер составлял 21–30 мм, у 4 пациенток (3,8%) – 31–40 мм, в 1 случае (1,1%) – диапазон 41-50 мм, в 2 случаях (1,9%) – более 50 мм; описанные данные представлены в виде графиков на рисунке 39.

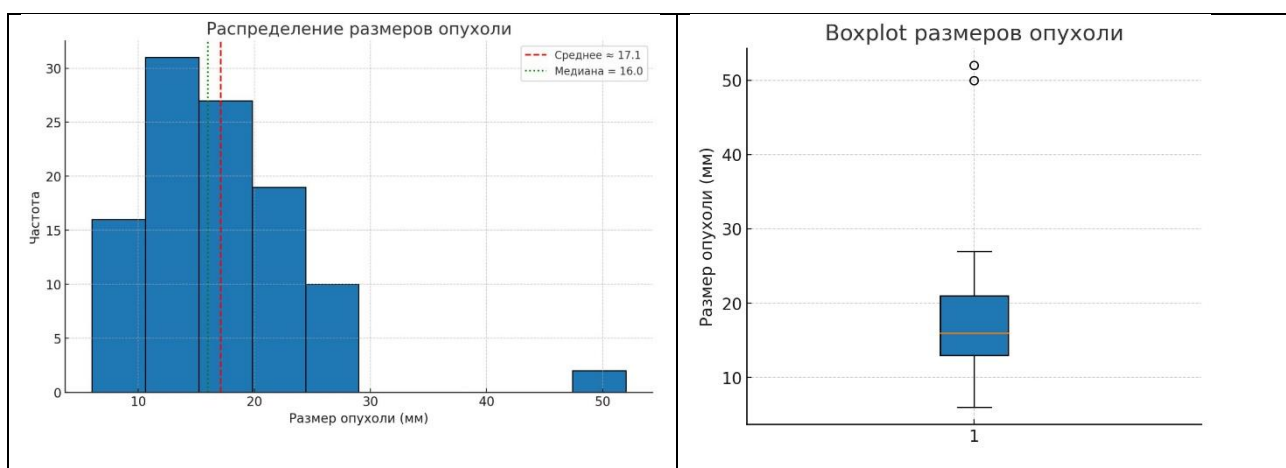


Рисунок 39 – Графическое распределение размера опухолевого узла МЖ (красная линия – средний размер, зеленая линия – медиана)

По статусу ЛУ в 29 случаях выявлены метастазы в аксиллярных ЛУ: pNmi– 4 случая, pN1 и pN2 – в 23 и 2 случаях соответственно.

По объему проведенного хирургического этапа ОСО выполнялись примерно в 2 раза чаще, чем мастэктомия (69 (65,7%) и 36 (34,3%) случаев соответственно).

Объем аксиллярной хирургии в большинстве наблюдений был ограничен БСЛУ в 82 случаях (78,0%), в 23 случаях БСЛУ сочеталась с АЛД.

По гистологическим типам преобладали инвазивные карциномы неспецифического типа (NST) – 70 случаев (66,7%), реже встречались инвазивный дольковый и протоково-дольковый раки – 8 (7,6%) и 6 (5,7%) соответственно, специфические подтипы карцином (муцинозный, папиллярный, апокриновый, тубулярный, инвазивная микропапиллярная, медуллярная) – около ¼ случаев. В данной выборке по степени злокачественности преобладали опухоли с умеренной степенью дифференцировки (G2) – 65 случаев (61,9%). Высокодифференцированные карциномы (G1) выявлены у 11 пациенток (10,5%), низкодифференцированные опухоли (G3) отмечены в 29 наблюдениях (27,6%). По данным ИГХ-исследования (все случаи предоперационной биопсии и данные операционного материала совпали) чаще всего выявлялся люминальный В HER2-негативный подтип – 59 случаев (56,2%) и люминальный А подтип – 32 (30,5%); люминальный В HER2-позитивный, нелюминальный HER2-позитивный и ТНР МЖ встречались существенно реже (5,7%; 1,9% и 5,7% соответственно), пролиферативная активность по индексу Ki-67 была $\geq 20\%$ у большинства больных – 74 случая (70,5%). Подробная структура распределения больных представлена в таблице 48.

Для оценки воспроизводимости качественных характеристик КУЗИ было проведено сравнение заключений двух независимых исследователей (врачи ультразвуковой диагностики) для каждого случая. Межнаблюдательное согласие анализировали с использованием коэффициента к Коэна для шести показателей: однородность накопления, интенсивность контрастирования, четкость границ, скорость накопления УЗКП, скорость вымывания УЗКП, а также размеры образования в сравнении с серошкальным ультразвуком.

Таблица 48 – Распределение больных по гистологическим типам, степени злокачественности и биологическим подтипам РМЖ

Признак	Показатель, абс.	%
Инвазивная карцинома неспецифического типа (NST)	70	66,7
-инвазивный дольковый рак	8	7,6
- инвазивный протоково-дольковый рак	6	5,7
Карциномы специфического типа	5	4,8
-муцинозный рак		
-папиллярный рак	8	7,6
-апокриновый рак	1	0,9
-тубулярный рак	3	2,9
-инвазивная микропапиллярная карцинома	2	1,9
-медуллярная карцинома	2	1,9
Степень злокачественности опухоли		
G1	11	10,5
G2	65	61,9
G3	29	27,6
Подтип опухоли-ИГХ (инвазивный рак)		
Люминальный А	32	30,5
Люминальный В HER2–	59	56,2
Люминальный В HER2+	6	5,7
HER2+	2	1,9
TNP	6	5,7
Ki-67(пролиферативная активность)		
Низкая (< 20)	31	29,5
Высокая (≥ 20)	74	70,5

По признаку однородности структуры коэффициент κ составил 0,669, что соответствует хорошему уровню согласия между наблюдателями. Схожий уровень согласия получен при анализе интенсивности контрастирования ($\kappa=0,724$), что свидетельствует о достаточно устойчивой и воспроизводимой визуальной оценке данного параметра. При оценке четкости контуров опухоли зафиксирован высокий уровень межнаблюдательного согласия ($\kappa=0,838$); для динамических характеристик контрастирования скорость накопления и скорость вымывания УЗКП $\kappa=0,834$ и $0,829$ соответственно, что соответствует очень

хорошему согласию между исследователями. Коэффициент k при определении разницы размеров опухолевого узла при КУЗИ и серошкальном УЗИ составил 0,833, что также относится к категории «очень хорошего межнаблюдательного согласия».

В совокупности полученные значения k Коэна в пределах 0,669–0,838, указывают на высокий уровень воспроизводимости качественной оценки КУЗИ между двумя независимыми исследователями, что подтверждает надежность визуальной интерпретации основных качественных характеристик динамики контрастирования первичной опухоли МЖ.

Анализ качественных характеристик КУЗИ выявил, что в 80% случаев распределение УЗКП происходило неоднородно с высокой интенсивностью. В нашей когорте гетерогенное распределение УЗКП отмечено в 75% случаев, гиперинтенсивное контрастирование выявлено в 85% случаев. Другие типы усиления встречались реже: изоинтенсивное и гипоинтенсивное – в 15% и 2% случаев соответственно. Нечеткие (размытые) контуры опухолевого узла отмечены в 77% случаев, что связано с особенностями неоангиогенеза, появлением сосудистой сети в перитуморальных тканях; четкие ровные границы при наступлении контрастирования наблюдались в 23% случаев, чаще при размерах опухолевого узла до 15 мм. Перфузионные дефекты выявлены в 13% наблюдений.

Скоростные характеристики контрастирования также имели свои особенности: в 78% случаях отмечалось быстрое накопление контраста (визуально достигается ранняя фаза wash-in, обычно в течение первых 10 с) за счет выраженной сосудистой сети. В 17% случаев скорость поступления УЗКП определена как сопоставимая с перитуморальной паренхимой, только в 5% случаев процесс накопления УЗКП происходил медленно. Ускорение показателей wash-out является патогномоничным для злокачественного процесса из-за активного развития артерио-венозных шунтов и сосудов с незрелой

морфологией; в 73% случаев отмечено ускорение динамики снижения концентрации УЗКП (снижение контрастирования наступает быстро после пика, демонстрируя т.н. rapid wash-out); в 20% случаев отмечена умеренная (сопоставимая с окружающей паренхимой) скорость вымывания; в 7% отмечалось замедленное вымывание. Таким образом, типичными маркерами РМЖ при проведении КУЗИ – это узловое образование с гиперинтенсивным и гетерогенным контрастированием, нечеткими границами и ускоренным показателями wash-out.

6.2 Ультразвуковое контрастирование при дифференциальной диагностике опухолей с различным гормональным рецепторным статусом (люминальные и нелюминальных подтипы РМЖ)

В ходе проведенного исследования опухоли люминальных подтипов были диагностированы у 97 пациенток (92,4%), к нелюминальным подтипам отнесены 8 наблюдений (7,6%): нелюминальный HER2-позитивный и ТНР МЖ – 6 и 2 случая соответственно.

Последняя группа, включающая наиболее агрессивные подтипы, была немногочисленной, однако даже при таком объеме материала удалось выявить определенные особенности и тенденции в ходе исследования. Опухоли люминального и нелюминального подтипа имели ряд отличий при проведении КУЗИ (таблица 49).

В исследуемой когорте нелюминальные подтипы по размеру первичной опухоли относились к категории pT1b-с и в 100% случаев демонстрировали быструю скорость нарастания контрастирования с гиперинтенсивное контрастирование. Для люминальных подтипов эта особенность контрастирования также была типичной, но с определенной вариабельностью: в 27% случаев отмечено более медленное контрастирование, в 10% случаев – изо- или гипоконтрастная интенсивность накопления. Ни в одной из опухолей

нелюминальных подтипов не было выявлено дефектов перфузии, в люминальных опухолях дефекты перфузии в виде аконтрастных зон выявлены в 14,4% случаев.

Таблица 49 – Характеристики КУЗИ люминальных/нелюминальных подтипов рака молочной железы

Показатель	Люминальные (HR+) (n=97)	Нелюминальные (HER2+, TNP) (n=8)
Гиперинтенсивное контрастирование	81,4%	100%
Быстрое накопление (wash-in)	73,2%	100%
Наличие дефекта перфузии	14,4%	0%
Нечеткие границы при контрастировании	79,4%	62,5%
Однородное усиление	22,7%	37,5%
Медиана TTP, с	9,9	6,5
Медиана PI, усл.ед.	14,4	13,6
Медиана AS, усл.ед.·с	0,33	0,52
Медиана наклона DS, 1/с	-0,09	-0,16

При анализе качественных характеристик КУЗИ опухолей люминальных и нелюминальных подтипов не было выявлено отдельных статистически значимых предикторов, которые с высокой достоверностью позволяли бы дифференцировать их по признаку гормонозависимости. Однако были определены параметры и направления изменений, отражающие наибольшую динамику перестройки ангиоархитектоники, а также выявлены особенности контрастирования, характерные для нелюминальных подтипов. Ключевые признаки оценки перфузии – быстрая скорость вымывания ($p=0,10$) и быстрая скорость накопления УЗКП ($p=0,19$) согласованы и потенциально полезны в составе комбинированной модели (рисунок 40).

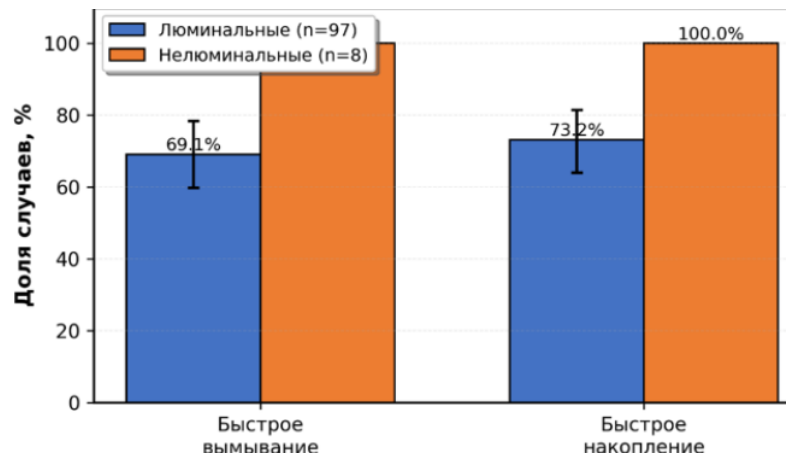


Рисунок 40 – Диаграммы, отражающие долю случаев с параметрами быстрой скорости вымывания и накопления в люминальных и нелюминальных подтипах РМЖ, вертикальные отрезки – интервальная оценка (ошибка/ДИ)

Средние и медианные значения ключевых количественных параметров контрастирования опухолей нелюминальных подтипов отражают характеристики более интенсивной внутриопухолевой гемодинамики: время до пика (ТТР) нелюминальных опухолей значительно меньше, чем для люминальных подтипов: медиана 6,51 с и 9,89 с соответственно ($p < 0,05$), показатель cut-off – 6,51. То есть, нелюминальные подтипы характеризовались тенденцией к более раннему ТТР, что согласуется с выраженной и быстрой перфузионной динамикой (рисунок 41).

По остальным количественным показателям не было выявлено статистически достоверных различий ($p > 0,05$), но определены основные тенденции перфузии по основным параметрам: пиковая интенсивность (PI) оказалась сравнимой между группами (медиана 14 ед.), наклон нисходящей кривой (DS) нелюминальных подтипов был более отрицательным (–0,16 и –0,09 соответственно), что указывает на более быстрый wash-in, характерный агрессивным опухолям, в совокупности эти данные согласуются с литературными данными, по которым ТНР и HER2-позитивные опухоли демонстрируют при контрастировании более короткий ТТР и более высокий PI по сравнению с люминальными подтипами.

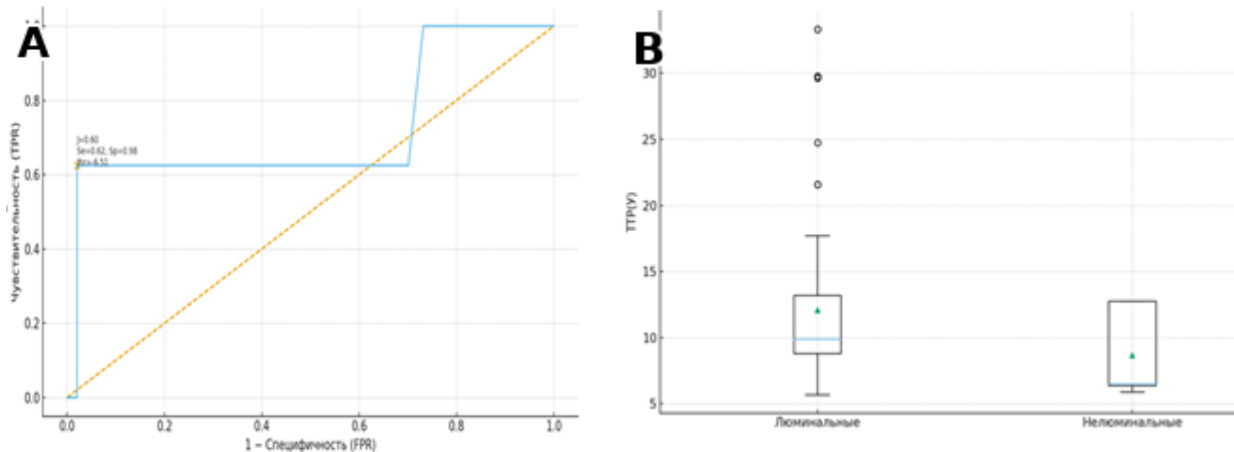


Рисунок 41 – ROC-кривая (А) для показателя ТТР при проведении дифференциальной диагностики люминальных и нелюминальных подтипов РМЖ $AUC = 0,718$ и диаграмма размаха (boxplot) (В), демонстрирующая распределение показателя ТТР в группах люминальных и нелюминальных молекулярных подтипов

Для выявления предикторов, совместное использование которых обеспечивает максимально высокие диагностические показатели при дифференциальной диагностике подтипов РМЖ, были разработаны логистические регрессионные модели бинарной классификации, основанные на различных комбинациях двух количественных и качественных признаков, в результате чего сформирован набор моделей, для каждой из которых был рассчитан интегральный качественный показатель (площадь под ROC-кривой- AUC), чувствительность, специфичность и точность. Пороговое значение для бинарной классификации было определено оптимальным образом на основании критерия Юдена. Доверительные интервалы для долей рассчитаны по методу Уилсона. Для оптимальной модели выполнен анализ коэффициентов регрессии, соответствующих им отношений шансов (ОШ) и p -значений (по результатам регрессионного анализа) для проверки нулевой гипотезы о статистической незначимости коэффициента.

Оптимальной оказалась модель, включающая количественные параметры DT/2 и DS и качественные признаки «быстрое вымывание УЗКП» и «наличие дефектов перфузии». Несмотря на диагностическую значимость показателя TTP при изолированном применении ($p < 0,05$), он не вошел в комбинированную модель, т.к. отбор предикторов для комбинированных моделей осуществлялся в соответствии с критерием диагностической эффективности (AUC/ индекс Юдена), а не по уровню статистической значимости. В многокомпонентных моделях коэффициенты оценивались с взаимной поправкой, поэтому часть признаков, значимых при однофакторном анализе, теряли свою значимость из-за корреляции между предикторами.

Анализ коэффициентов регрессии показал, что решающий вклад в комбинированную модель вносят качественные признаки КУЗИ. Наличие дефектов перфузии (аваскулярных зон в опухоли) достоверно ассоциировано с люминальным подтипом опухоли (ОШ ≈ 0 , $p < 0,01$). Среди 8 фенотипически агрессивных опухолей нелюминальных подтипов не было выявлено случаев наличия дефектов перфузии при контрастном усилении; в 14 из 97 случаев (14,4%) люминальных подтипов выявлены аконтрастные участки. Таким образом, обнаружение зон с отсутствием перфузии при КУЗИ снижало вероятность того, что опухоль относится к нелюминальному HER2-позитивному или ТНР МЖ. Другой важный признак – быстрое вымывание УЗКП: все нелюминальные опухоли демонстрировали быстрое (ускоренное) вымывание, тогда как в 31% случаев люминальных подтипов отмечено более медленное или сопоставимое с перитуморальными тканями вымывание. Соответственно, признаки ускоренного wash-out увеличивали шансы выявления нелюминального подтипа ($p = 0,08$). При анализе количественных показателей комбинированной модели отмечено, что более короткое время полувыведения контраста (меньший DT/2) и менее крутой нисходящий наклон кривой (DS) несколько чаще наблюдались среди опухолей нелюминальных подтипов (DT/2 = 34,9 с для

нелюминальных, для люминальных – 38,7 с; DS = -0,16 и -0,09 соответственно), однако, эти различия не достигли значимости ($p>0,1$). Тем не менее, включение этих параметров немного повышало суммарный AUC модели. Данная модель продемонстрировала AUC = 0,853, что соответствует высокой диагностической точности (рисунок 42).

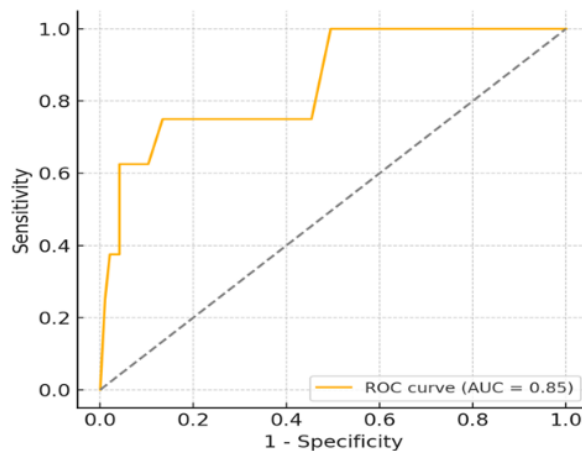


Рисунок 42 – ROC-кривая для оптимальной комбинированной модели дифференциации люминального и нелюминального подтипов РМЖ. AUC 0,85-высокое качество модели с выбранными признаками

При оптимальном пороге классификации чувствительность составила 75,0%, специфичность – 86,6%, точность – 85,7%. Иными словами, модель корректно идентифицировала 6 из 8 опухолей нелюминальных подтипов и 84 из 97 – люминальных.

6.3 Возможности КУЗИ при прогнозировании HER2-статуса первичной опухоли

Анализ характеристик КУЗИ показал неравномерное распределение пациентов по группам HER2-статуса (HER2-негативных 97 случаев, HER2-позитивных 8 случаев: из них люминальный В – 2, нелюминальный – 6), что обусловило схожесть результатов с проведенным анализом при определении гормонрецепторного статуса.

Анализ качественных характеристик не выявил показателей с достоверными диагностическими значениями. Показатели качественных и количественных характеристик КУЗИ при различном HER-2-статусе представлены в таблице 50.

Таблица 50 – Качественные и количественные характеристики КУЗИ по HER2-статусу опухоли

Показатель	HER2– (n=97)	HER2+ (n=8)
Гиперинтенсивное контрастирование	82,5%	87,5%
Быстрое накопление (wash-in)	73,2%	100%
Наличие дефекта перфузии	14,4%	0%
Нечеткие границы при контрастировании	76,3%	100%
Однородное усиление	24,7%	12,5%
Сопоставимое вымывание с паренхимой	16,5%	37,5%
Медиана АТ, с	0,30	0,27
Медиана ТТР, с	9,89	8,77
Медиана PI, усл.ед.	14,36	13,19
Медиана AS, усл.ед.·с	0,36	0,17
Медиана DT/2, с	39,70	40,73
Медиана наклона DS, 1/с	–0,10	–0,05

Наиболее информативными оказались показатель скорости вымывания, сопоставимой с паренхимой (чаще у HER2-позитивных (3/8, 37,5%), чем у HER2-негативных (16/97, 16,5%, $p=0,15$) и нечеткость границ опухоли: HER2-позитивные – в 8 случаях (100,0%) HER2-негативные – в 74 случаях (76,3%), $p=0,19$ (рисунок 43).

Другой важный качественный признак – наличие дефектов перфузии, который согласно исследованию L-L Li и соавт. был специфичен для ТНР МЖ (AUC=0,905) [181]. Поскольку все ТНР принадлежат к HER2-негативной группе, у HER2-негативных опухолей иногда наблюдаются некрозы (в нашей выборке только 10% HER2-негативных опухолей имели дефекты перфузии), среди HER2-позитивных не выявлено ни одного случая.

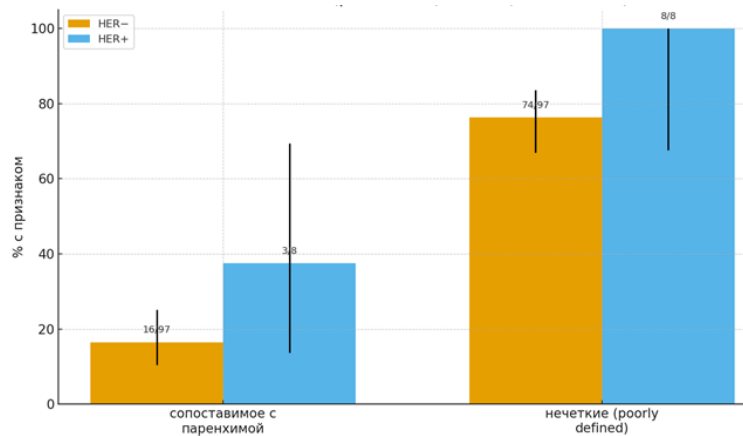


Рисунок 43 – Диаграммы распределения доли признаков «контрастирование, сопоставимое с паренхимой» и «нечеткие границы» в группах HER2-негативных и HER2-позитивных опухолей, %

HER2-позитивные опухоли во всех случаях демонстрировали быстрые показатели wash-in – в среднем количественные показатели АТ и ТТР были меньше (короче), чем у HER2-негативных. Среднее время поступления контраста (АТ) в HER2-позитивных опухолях составило 0,52 с, для HER2-негативных – 1,26 с ($p < 0,05$). Все HER2-позитивные опухоли имели быстрый wash-in, среди HER2-негативных – в 27% случаев выявлено медленное накопление.

Наиболее значимой в группе HER2-позитивных опухолей оказалась разница по показателям wash-out: в 50% случаев выявлено быстрое вымывание УЗКП, в остальных случаях – умеренная скорость вымывания. В группе HER2-негативных опухолей в 73% случаев отмечены быстрые динамические показатели wash-out при отсутствии случаев медленного вымывания УЗКП. Медиана скорости снижения контрастного усиления (DS) в опухолях с HER2-позитивным статусом была менее выраженной и составляла -0,05 по сравнению с -0,10 в HER2-негативной группе ($p = 0,008$), что отражало более медленную динамику вымывания УЗКП и указывало на более длительное сохранение (депонирование) контрастного усиления в HER2-позитивных опухолях (рисунок 44).

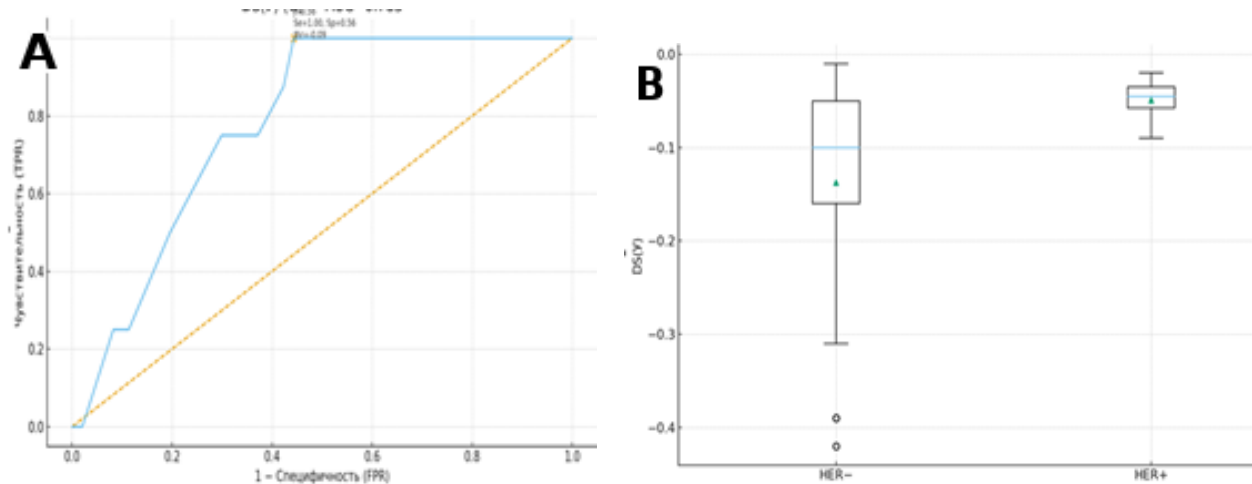


Рисунок 44 – ROC-кривая, $AUC = 0,783$ (A) и диаграмма размаха (boxplot) (B) демонстрирует распределение значений **DS** в группах HER2+/- . В группе HER2-негативных опухолей наблюдается более широкий разброс значений, присутствуют выбросы в области более низких (более отрицательных) значений

Особенности контрастирования опухолей HER2-положительного статуса определяются интенсивным неоангиогенезом с гипervasкуляризацией, что объясняет ускоренное поступление УЗКП в короткий временной интервал (низкие значения TTP) с неравномерным (чаще периферическим) распределением его в опухолевом узле, что приводит к пролонгированной фазе вымывания и более резкому снижению интенсивности сигнала на этапе wash-out. Количественный показатель AS, отражающий суммарную интенсивность эхосигнала во времени так же оказался статистически значимым предиктором для разделения опухолей по HER2-статусу ($p=0,017$). Несмотря на ожидаемо более агрессивный ангиогенный профиль HER2-положительных опухолей, в нашем исследовании HER2-негативные опухоли демонстрировали более интенсивное накопление УЗКП (AS) – 0,36 (– 0,16 в опухолях HER2-положительного статуса), что может быть связано с более длительным депонированием контраста при менее выраженном wash-out, характерным для гормонозависимых опухолей (рисунок 45).

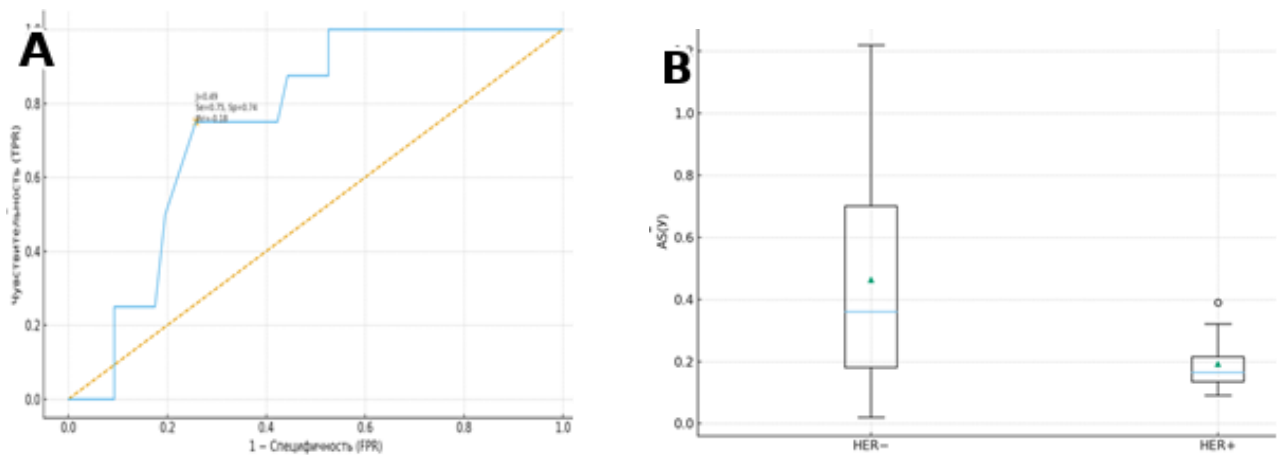


Рисунок 45 – ROC-кривая, $AUC = 0,754$ (A) и диаграмма размаха (boxplot) (B) демонстрирует распределение значений AS в группах HER2+/- . Для HER2-негативных опухолей характерны более высокие значения AS и значительно большая вариабельность (широкий межквартильный размах)

В оптимальную комбинированную (качественно-количественную) модель определения HER2-статуса с показателем $AUC = 0,938$ вошли следующие признаки: время поступления контраста (AT), скорость снижения контрастного усиления (DS), быстрое накопление (wash-in) и быстрое вымывание (wash-out) УЗКП (рисунок 46). Разработанная модель выявила 8 из 8 HER2-положительных опухолей (чувствительность – 100,0%) и 85 из 97 опухолей HER2-негативным статусом (специфичность – 87,6%), общая точность – 88,6%. Минимальные различия значений AUC между качественно-количественными моделями (0,005–0,01) свидетельствуют о стабильности и воспроизводимости набора показателей контрастирования. Ни одна опухоль HER2-положительного статуса не демонстрировала замедленных показателей wash-in (во всех случаях отмечалось раннее или синхронное с перитуморальными тканями поступление УЗКП).

Важным количественным предиктором являлся показатель времени поступления УЗКП (AT); в нашей когорте среднее значение этого предиктора в HER2-положительных опухолях составило 0,27 с (HER2– 0,30 с), что указывает на ассоциацию более короткого времени поступления УЗКП с опухолями HER2-положительного статуса.

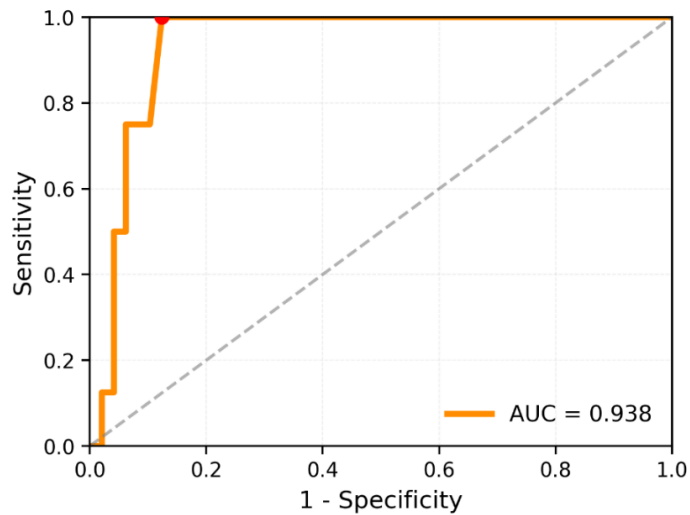


Рисунок 46 – ROC-кривая для комбинированной модели контрастирования при прогнозировании HER2-статуса опухоли (AUC 0,938)

Признак *DS* (наклон убывания интенсивности) вошел в модель с положительным знаком (отношение шансов: 1,84). Согласно полученным данным, для HER2-положительных опухолей нисходящая часть ТИС характеризуется менее выраженным наклоном (среднее значение *DS* -0,05 по сравнению с -0,10 при HER2-негативных), что может отражать более замедленное вымывание УЗКП. Модель достигает области высокой специфичности (>80%) при сохранении показателя чувствительности 83%, что важно для клинического применения (минимизация ложноположительного результата HER2-статуса).

6.4 Возможности КУЗИ при определении степени злокачественности

Проведенное исследование не выявило значимых качественных предикторов, позволяющих провести дифференциацию опухолей по степени злокачественности, но наиболее значимыми стали показатели однородности накопления УЗКП и отсутствие дефектов перфузии. Однородное накопление отмечено чаще в опухолях с низкой дифференцировкой (12/36, 33,3%,) в опухолях G1–2 – 13/67 (19,4%), $p=0,14$. В 34 из 36 случаев (94,4%)

низкодифференцированных опухолей не было выявлено дефектов перфузии (высокая чувствительность при низкой специфичности).

При анализе динамических параметров контрастирования отмечена тенденция к более быстрому поступлению УЗКП (wash-in) в группе опухолей G3: быстрый тип накопления зарегистрирован в 83,3% наблюдений, тогда как в группе G1–2 – в 70,1% случаев; доля опухолей с медленным накоплением составила 2,8% и 13,4% соответственно. Быстрое вымывание УЗКП (wash-out) также чаще наблюдалось в низкодифференцированных опухолях (72,2%), тогда как при высоко- и умеренно дифференцированных раках данный тип вымывания отмечался в 70,1% случаев.

При оценке количественных показателей контрастирования не было выявлено значимых показателей ($p < 0,05$), наиболее информативными оказались параметры периода полувыведения контрастного препарата DT/2 ($p = 0,36$) и VI ($p = 0,39$). Медианная наклонная скорость (DS) низкодифференцированных опухолей имела менее отрицательные значения, чем опухолей G1–2 (-0,08 и -0,10 соответственно), то есть кривые «время-интенсивность» опухолей с низкой дифференцировкой более пологие на спаде, что согласуется с концепцией о несколько замедленном полном вымывании УЗКП из опухолей более агрессивного потенциала с участками некрозов. Данные выполненного исследования в целом согласуются с этой концепцией, однако отсутствие этих признаков не исключает выявление низкодифференцированных опухолей, особенно при небольшом размере узла. Поэтому для достоверного прогнозирования степени злокачественности опухоли требовался комплексный подход и создание комбинированных моделей.

Для пациентов нашей когорты оптимальная комбинированная модель ($AUC = 0,689$) включала показатели короткого времени поступления контраста (AT); низкое значение параметра AS, отражающего площадь под кривой

усиления; отсутствие замедленного wash-in и отсутствие дефектов перфузии (рисунок 47).

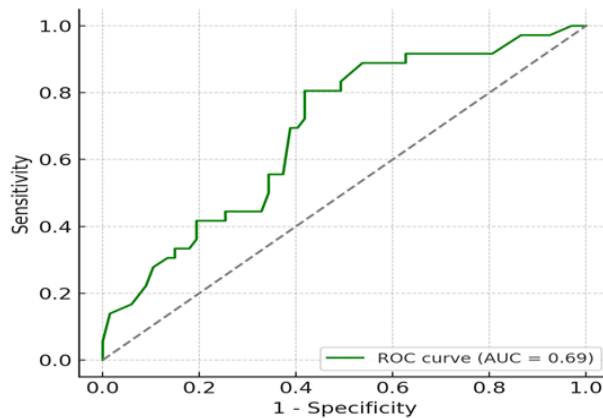


Рисунок 47 – ROC-кривая для лучшей комбинированной модели при определении степени злокачественности опухоли (AUC 0,69).

Чувствительность модели составила 80,6%, однако специфичность оказалась невысокой – 58,2%. Ключевые признаки, отобранные моделью, отражают перфузионные особенности ультразвукового контрастирования, характерные для более агрессивных опухолей с высокой степенью злокачественности. Отсутствие медленного накопления контраста (отношение шансов < 1 , $p = 0,04$) выявлено в 35 (97%) случаях G3 (быстрый/сопоставимым с окружающей паренхимой wash-in); в 9 случаях (13%) G1–2 опухолей отмечалось замедленное поступления УЗКП (наличие медленного контрастирования существенно уменьшает вероятность G3), а медленный wash-in более характерен высокодифференцированным менее агрессивным опухолям, что связано с более низким ангиогенным потенциалом. Наличие дефектов перфузии также чаще наблюдалось в опухолях G1-2 (12 из 67 случаев (18%); в опухолях G3 – в 2 из 36 случаев (5,6%)). Таким образом, в нашей когорте выявление дефектов перфузии указывает на высокую и умеренную степень дифференцировки опухоли

(возможно, вследствие большего размера и медленного роста последних), но выявленные различия не достигли порога статистической значимости.

Из количественных признаков показатель AS вошел в модель с отрицательным коэффициентом (меньшая площадь под кривой соответствовала более низкой степени злокачественности), AT – также с отрицательным коэффициентом (меньшее время до поступления ассоциировалось с G3). Тем не менее ни один из этих предикторов не достиг статистической значимости ($p=0,15$ и $p=0,08$ соответственно). Тем не менее тенденции по качественным и количественным показателям в модели соответствуют ожиданиям: для опухолей с выраженным злокачественным потенциалом характерно более быстрое поступление УЗКП без его продолжительного депонирования.

Разработанные комбинированные (качественно-количественные) модели демонстрируют различный уровень диагностической точности при определении различных ИГХ характеристик РМЖ. Сводные данные по диагностическим возможностям моделей с включением различных качественных и количественных показателей при определении гормонозависимости, HER2-статуса и степени злокачественности РМЖ представлены в таблице 51.

Таблица 51 – Сводные данные по диагностическим возможностям комбинированных моделей при определении гормонального, HER2-статуса и степени злокачественности РМЖ

Модель (признаки КУЗИ)	AUC	Чувст-ть, %	Спец-ть, %	Точность, %
Люминальный / нелюминальный DT/2 + DS + быстрое вымывание + дефекты перфузии	0,853	75,0%	86,6%	85,7%
HER2+/HER2– AT + DS + медленное накопление + быстрое вымывание	0,846	83,3%	86,0%	85,7%
G3 / G1–2 AT + AS + медленное накопление + дефекты перфузии	0,689	80,6%	58,2%	66,0%

6.5 Контраст-усиленное ультразвуковое исследование первичной опухоли как инструмент прогнозирования статуса аксиллярных лимфатических узлов

По данным проведенного исследования в когорте из 105 пациенток по данным окончательного послеоперационного гистологического заключения метастазы в аксиллярных ЛУ (pNmi–2) выявлены в 29 случаях (27,6%), из них: 25 – макromетастазы, 4 – микрометастазы. Для интерпретации полученных результатов в ходе исследования важно учитывать структуру нашей когорты – это пациентки, поступившие на хирургическое лечение (up-front), поэтому подавляющее большинство опухолей с поражением аксиллярных ЛУ относились к менее агрессивным подтипам (люминальный ER-позитивный), одновременно ни в одном случае с нелюминальным фенотипом (HER2-позитивные, ТНР) не выявлено метастатических ЛУ. Иными словами, метастазы в аксиллярных ЛУ наблюдались при гормоноположительных, более дифференцированных опухолях.

Среди качественных признаков наиболее значимым предиктором оказался показатель вымывания контраста: опухоли с медленным wash-out значительно чаще встречались у пациентов с метастатическим поражением ЛУ (34,5%, у пациентов без метастазов в ЛУ – 0%, OR=6,87, $p<0,001$).

Ни одна опухоль при отсутствии метастазов не характеризовалась медленной динамикой вымывания, что делает данный признак высокоспецифичным (специфичность 100%) при невысоких показателях чувствительности (34,5%) и общей точности 81,9% ($p<0,001$). Учитывая невысокие диагностические возможности данного параметра, его использование в изолированном режиме при прогнозировании статуса аксиллярных ЛУ представляется нецелесообразным. По остальным качественным характеристикам значимых показателей не выявлено ($p>0,05$), но определены тенденции, которые представляют интерес для дальнейшего изучения. Быстрый

wash-out выявлен в 82,9% случаев при отсутствии метастазов и в 41,4% случаев при их наличии ($OR=6,87$; $p<0,001$). Это сочетается с особенностью кривой «время-интенсивность» у пациентов с метастазами в ЛУ: более пологие кривые после пика, что свидетельствует о существенно более медленном снижении интенсивности сигнала, то есть о замедленном вымывании УЗКП. Еще одна отличительная особенность – скорость поступления УЗКП: в группе с метастазами в ЛУ быстрое накопление отмечено в 62,1% случаев, в группе без метастазов – в 80,3% случаев, чаще встречались умеренная и медленная скорость накопления (24,1% и 13,8% соответственно). При сравнении размеров узлового образования при контрастировании и в серошкальном УЗИ отмечено, что 75,9% опухолей с метастазами в ЛУ имели бóльшие размеры, чем в В-режиме (т.е. зона контрастирования превышала исходный размер по серошкальному УЗИ), тогда как среди опухолей с N0-статусом таких было 65,8%, в 34,2% случаев размеры были сопоставимы при обеих методиках УЗИ. Увеличение видимых границ опухоли при контрастировании – признак инвазивного роста и неоангиогенеза по периферии, в нашей когорте несколько чаще связано с метастатическим поражением ЛУ.

Проведенный анализ позволил определить ряд статистически значимых количественных параметров контрастирования первичной опухоли, которые представлены в таблице 52.

Среднее значение показателя PI в группе с метастазами в ЛУ составило 12,65, в группе без метастазов – 15,28, $p=0,023$. Показатель AS, характеризующий скорость поступления УЗКП (wash-in) продемонстрировал схожую тенденцию: в опухолях с метастазами в ЛУ был почти в 2 раза ниже (медиана 0,2), в группе без метастазов (0,42), $p=0,004$.

Таблица 52 – Количественные параметры КУЗИ первичной опухоли в группе с метастазами и без метастазов в ЛУ

Параметр	N0 (n=76), Me [Q1;Q3]	N+ (n=29), Me [Q1;Q3]	p-value
DS	-0,11 [-0,19;-0,05]	-0,05 [-0,08;-0,03]	0,001
AS	0,42 [0,20;0,70]	0,20 [0,12;0,34]	0,004
PI	15,28 [12,14;16,66]	12,65 [10,29;14,36]	0,023
TTP	9,89 [8,27;12,74]	10,20 [9,87;14,35]	0,050
BI	10,08 [4,99;10,57]	9,39 [4,97;10,96]	0,869
AT	0,30 [0,25;1,07]	0,33 [0,30;1,60]	0,101
DT/2	39,55 [29,20;43,61]	40,01 [33,93;48,88]	0,394

Наклон кривой DS (показатель wash-out) в группе с метастазами в ЛУ был ближе к нулю (медиана -0,05), в группе N0-статуса – медиана на уровне -0,11, $p=0,001$, что свидетельствует о более медленном снижении интенсивности сигнала, то есть о замедленном вымывании УЗКП (рисунок 48).

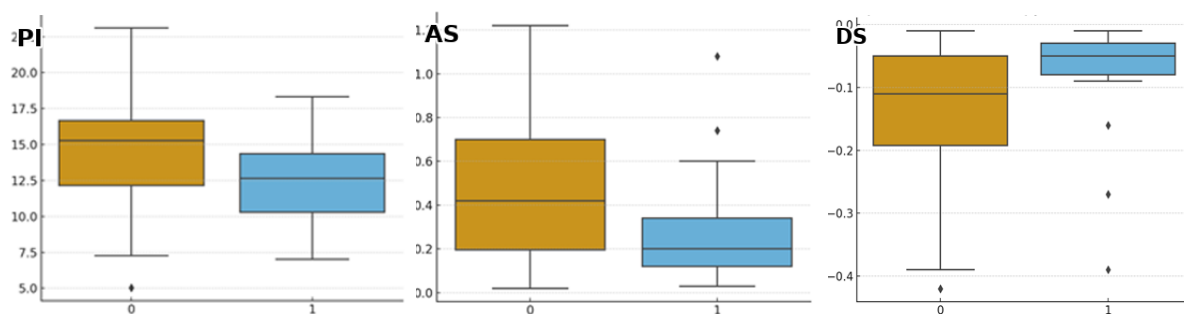


Рисунок 48 – Распределение показателей PI, AS, DS в группах без метастазов и при наличии метастазов в ЛУ

Для выявления сочетаний признаков, указывающих на наличие метастазов, была построена модель прогнозирования статуса аксиллярных ЛУ с комбинированным использованием качественных и количественных параметров. В комбинированную модель вошли два качественных признака, отражающие характеристики быстрого wash-in и медленного wash-out и два количественных показателя (DS– скорость снижения интенсивности контрастирования и PI– максимальная интенсивность контрастирования).

Модель демонстрировала приемлемые значения AUC 0,834 (95%ДИ 0,733–0,916) и при оптимальном пороге (максимум индекса Юдена) обеспечивала чувствительность на уровне 69,9%, специфичность – 88,2%, точность – 82,9%, отрицательную прогностическую ценность – 88,2%, что заметно выше, чем при использовании одиночных признаков в изолированном режиме (рисунок 49).

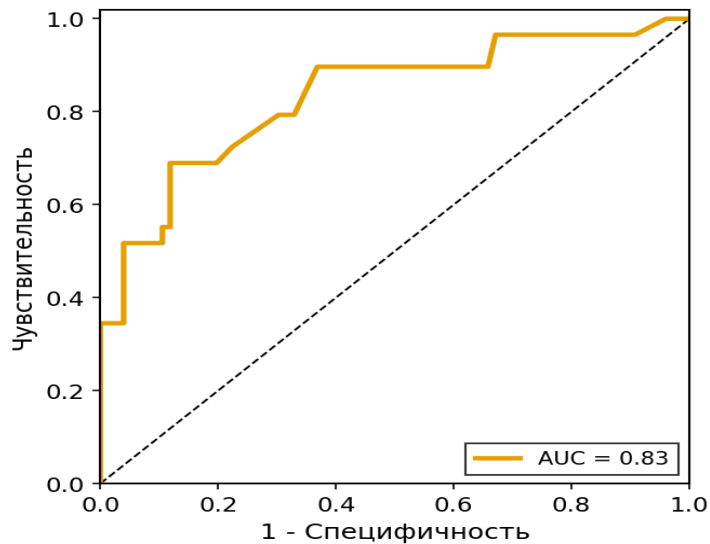


Рисунок 49 – ROC-кривая комбинированной модели контрастно-усиленного ультразвукового исследования первичной опухоли для прогнозирования метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов (AUC = 0,83)

Отношение правдоподобия для положительного результата (LR+) составило 5,82, для отрицательного (LR–) – 0,35, что заметно выше, чем при использовании одиночных признаков при изолированном использовании.

В сравнении с применением серошкального УЗИ при оценке аксиллярных ЛУ AUC составляет 0,60, добавление параметров КУЗИ из опухоли значительно улучшило дискриминацию, увеличив AUC до 0,83.

Комбинированная модель, объединяющая количественные и качественные параметры, демонстрирует хорошую дискриминационную способность (AUC = 0,83) и может быть использована для неинвазивной предоперационной

стратификации риска метастатического поражения ЛУ, что имеет важное клиническое значение для планирования объема хирургического вмешательства у больных РМЖ.

Среди 29 пациентов с метастазами, в 25 случаях был выявлен макрометастаз (>2 мм), в 4 случаях – микрометастазы (≤ 2 мм). Логистическая модель с использованием двух количественных показателей PI и DT/2 и двух бинарных качественных признаков обеспечила AUC 0,75 для дифференцировки макро- и микрометастазов (рисунок 50).

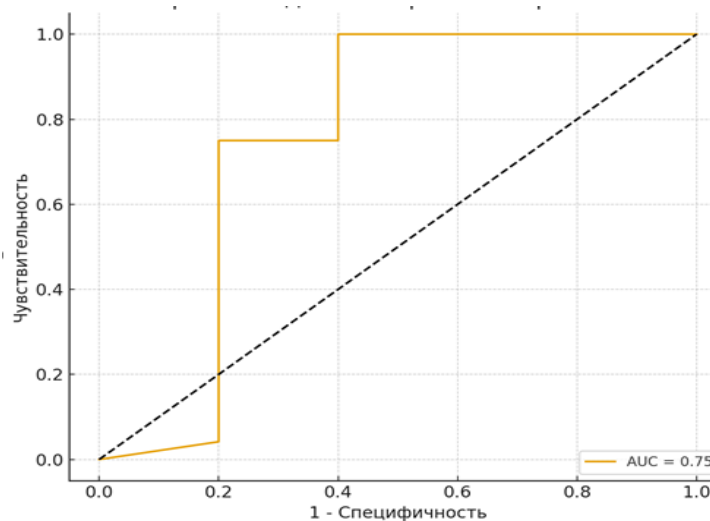


Рисунок 50 – ROC-кривая модели контрастно-усиленного ультразвукового исследования для дифференцировки макро- и микрометастазов в аксиллярных лимфатических узлах (AUC = 0,75)

При оптимальном пороге чувствительность составила 83,3%, специфичность – 80,0%, точность – 82,8%, при макрометастазах чаще наблюдались более низкие пики усиления и более быстрые показатели wash-out, что согласуется с более выраженной сосудистой ангиоархитектоникой и участками некрозов в опухоли.

6.6 Заключение по главе

Проведенное исследование на когорте из 105 пациенток с первично-операбельным инвазивным РМЖ продемонстрировало высокие возможности КУЗИ для неинвазивного прогнозирования молекулярно-биологических подтипов опухоли и предоперационной оценки статуса аксиллярных ЛУ.

Воспроизводимость метода подтверждена высокими значениями коэффициента к Коэна (0,669–0,838) по шести ключевым качественным параметрам, что обосновывает его применимость в рутинной клинической практике. Типичная картина КУЗИ при РМЖ включала гиперинтенсивное (85%) и гетерогенное (75%) накопление УЗКП, нечеткие контуры узла (77%), быстрый wash-in (78%) и ускоренный wash-out (73%), составляющие основу для выявления злокачественного процесса.

При дифференциальной диагностике люминальных и нелюминальных подтипов ключевым количественным предиктором стал показатель ТТР (медиана 9,89 с и 6,51 с, $p < 0,05$), среди качественных параметров – наличие дефектов перфузии (исключительно у люминальных подтипов, в 14,4% случаев) и быстрое вымывание УЗКП (100% нелюминальных). Комбинированная модель достигла $AUC=0,853$, чувствительности 75% и специфичности 86,6%. Для прогнозирования HER2-статуса наиболее значимыми предикторами являлись показатели DS ($p=0,008$) и AS ($p=0,017$); оптимальная модель прогнозирования, включающая показатели AT, DS, wash-in и wash-out, продемонстрировала самую высокую эффективность среди разработанных моделей ($AUC=0,938$): чувствительность – 100% и специфичность – 87,6%.

Возможности КУЗИ в дифференцировке степени злокачественности оказались ограниченными: лучшая модель достигла $AUC=0,689$ при специфичности 58,2%, что не позволяет рассматривать методику как самостоятельный инструмент для решения данной задачи.

Анализ КУЗИ первичной опухоли как предиктора аксиллярного статуса выявил высокоспецифичный признак поражения ЛУ – медленный wash-out (специфичность 100%, отношение шансов=6,87, $p<0,001$), а также значимые различия по количественным параметрам PI, AS и DS между группами N0 и N+. Комбинированная модель, включающая показатели DS, PI, быстрый wash-in и медленный wash-out, достигла AUC=0,834, чувствительности 69,9%, специфичности 88,2%, точности 82,9%.

Таким образом, КУЗИ первичной опухоли является воспроизводимой и клинически перспективной неинвазивной методикой для оценки особенностей биологических характеристик РМЖ. Включение комбинированных качественно-количественных моделей в предоперационный диагностический алгоритм позволяет дополнять ИГХ заключение при определении подтипа опухоли и оптимизировать выбор объема аксиллярной хирургии, что имеет принципиальное значение для персонализированного подхода к лечению.

6.7 Обсуждение полученных результатов

Настоящее исследование представляет комплексный анализ возможностей КУЗИ для неинвазивного прогнозирования молекулярных подтипов РМЖ, степени злокачественности и статуса аксиллярных ЛУ. Комбинированные модели показали диагностическую точность с AUC в диапазоне 0,69–0,85, что в целом согласуется с данными международных исследований и свидетельствует о потенциальной роли КУЗИ в предоперационной стратификации пациентов уже на диагностическом этапе, до проведения биопсии опухоли. Молекулярная классификация РМЖ занимает ключевое место в современной клинической практике, поскольку служит основой для выбора терапевтической стратегии и отражает различия в прогнозе заболевания [236,278].

В ходе проведенного исследования продемонстрировано, что опухоли нелюминальных подтипов (HER2-позитивный и ТНР МЖ) отличались значимо

более интенсивной гемодинамикой. Время до пика контрастирования (ТТР) опухолей нелюминальных подтипов составило 6,51 с, у люминальных – 9,89 с ($p < 0,05$), что отражает значимые различия в ангиоархитектонике этих подтипов. В исследовании B.Wen и соавт. было установлено, что ТТР для HER2-позитивных и ТНР МЖ было короче по сравнению с люминальными подтипами ($19,8 \pm 4,9$ с – для HER2-позитивных; для люминального А подтипа – $26,3 \pm 7,2$ с, $p = 0,008$), что отражает более выраженное развитие сосудистой сети в опухолях агрессивных фенотипов [310]. В работе X. Li и соавт. в когорте из 86 пациенток с инвазивным РМЖ были выявлены сходные закономерности: HER2-позитивные опухоли характеризовались более коротким ТТР по сравнению с люминальными и тройными негативными подтипами. Ключевое значение имели тенденция быстрого wash-in и интенсивного контрастного усиления, отмеченные во всех случаях опухолей нелюминальных подтипов, тогда как среди люминальных подтипов такая картина наблюдалась примерно в трех четвертях наблюдений [185].

Полученные нами данные по качественным характеристикам контрастирования также находят подтверждение в современной литературе. В нашей когорте все нелюминальные опухоли демонстрировали быстрое накопление УЗКП и гиперинтенсивное контрастирование, для люминальных подтипов эта особенность наблюдалась в 73,2% и 81,4% случаев соответственно. В проспективном исследовании S.Chandola и соавт. показано, что ТНР МЖ характеризуется периферическим типом контрастирования с отсутствием полного контрастирования опухолевого узла даже в отсроченную фазу ($p = 0,04$), что отражает гетерогенность строения микрососудистой сети и наличие некрозов [75,119,214,240,303]. В нашем исследовании дефекты перфузии выявлены в 14,4% люминальных опухолей и ни в одном случае нелюминальных подтипов, что может быть связано с меньшим размером опухолей (pT1b-c) в данной группе. Биологическая основа данного наблюдения связана с повышенной экспрессией

факторов ангиогенеза в нелюминальных опухолях. Исследование L-L. Li и соавт. в когорте из 183 пациентов выявило, что HER2-позитивные и ТНР МЖ отличались гиперконтрастированием (83,87% и выше) вследствие активного неоангиогенеза и более высокой плотности микрососудистого русла, также выявлены статистически значимые различия по качественным параметрам КУЗИ между молекулярными подтипами по степени усиления, характеристикам границ после наступления контрастирования, дефектам перфузии и радиальным сосудам ($p<0,05$). В этом же исследовании продемонстрированы различия между подтипами по количественным параметрам: PE (peak enhancement), WiR (wash-in rate), WiPI (wash-in perfusion index) и WiWoAUC для люминальных подтипов были значимо ниже, чем для ТНР МЖ. Отмечен более высокий PE и больший WiR в группе опухолей с HER2-позитивным статусом в сравнении с люминальными подтипами [181]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в исследовании B.Wen и соавт., демонстрирующими выраженную гиперперфузию в опухолях HER2-позитивного статуса и ТНР МЖ, что авторы связывают с гиперэкспрессией эндотелиального фактора роста (VEGF) в опухолях нелюминальных подтипов и выраженным ангиогенезом [310].

В нашем исследовании количественные показатели КУЗИ выявили статистически значимые различия между молекулярными подтипами РМЖ. Особый интерес представляет параметр пиковой интенсивности (PI), который был сопоставим между группами (медиана 14 усл.ед.). Однако в работе B.Wen и соавт. показано, что этот показатель в опухолях люминального А подтипа ($4,7\pm2,3$) был значительно ниже по сравнению с люминальным В ($6,6\pm2,3$, $p=0,027$), HER2-позитивным ($7,4\pm2,2$, $p=0,005$) и ТНР МЖ ($6,9\pm2,6$, $p=0,014$). Авторы предполагают, что более высокие показатели PI агрессивных подтипов отражают гиперэкспрессию проангиогенных факторов, в частности VEGF [310]. Исследование Q.Chen и соавт., выявило более низкий индекс васкуляризации (vascular index – VI), PI и более длительный ТТР для люминальных подтипов;

нелюминальным подтипам были свойственны более высокий индекс сосудистой плотности по Adler и сосудистые паттерны V–VI типа. Для ТНР МЖ отмечены более крупный размер при контрастировании, высокий индекс васкуляризации и наличие дефектов перфузии [64,74,80,169,322].

С точки зрения современной биологии злокачественных новообразований представляет интерес тот факт, что в нашей когорте пациентов не было выявлено дефектов перфузии в опухолях нелюминальных подтипов, в то время как в 14,4% случаев люминальных опухолей присутствовали аконтрастные зоны. В исследованиях L-L. Li и соавт. и S.Chandola соавт. показано, что дефекты перфузии наиболее часто встречались при HER2-позитивных подтипах (87,1%) и низкодифференцированных опухолях (71,93%), дефекты перфузии и четкие края после контрастирования были определены как наилучшие качественные критерии для выявления HER2-позитивных и ТНР МЖ соответственно (AUC 0,804 и 0,905, чувствительность – 0,871 и 0,909, специфичность – 0,737 и 0,901 соответственно), что авторы объясняют быстрым увеличением объема опухоли и формированием зон гипоксии с образованием аконтрастных некрозов. Несоответствие полученных нами результатов некоторым литературным источникам, вероятно, связано с различиями в характеристиках сравниваемых когорт [75,181]. В нашем исследовании КУЗИ выполнялось пациенткам, направленным на первичный хирургический этап лечения, что сопровождалось объективно меньшей долей нелюминальных подтипов. В результате большинство нелюминальных опухолей в анализируемой выборке имели относительно небольшие размеры (T1b–c), при которых не успевает формироваться выраженный опухолевый некроз. В работе X. Leng и соавт. на когорте из 119 пациентов показано более частое выявление дефектов перфузии при проведении КУЗИ в опухолях большего размера, ассоциация со структурной гетерогенностью, корреляция быстрого wash-in и гиперинтенсивного контрастирования с экспрессией маркера раковых стволовых клеток CD44,

интерстициального маркера N-кадгерина и неблагоприятным прогнозом заболевания. Авторы отмечают, что гипоксия в опухолях более крупного размера связана с активацией эпителиально-мезенхимального перехода, способствующего инвазии. Дефекты перфузии коррелировали с повышенной экспрессией N-кадгерина ($r=0,385$; $p=0,000$) и сниженной экспрессией эпителиального E-кадгерина ($r=0,280$; $p=0,002$), что соответствует активации эпителиально-мезенхимального перехода [176].

Исследование Z. Wei и соавт. при оценке ТНР МЖ показало усиление периферического ангиогенеза, центральный некроз и десмопластический процесс, определяющие картину контрастирования: гетерогенное накопление с преимущественно периферическим распределением УЗКП [309].

Исследование J.M. Adrover и соавт. показало новый механизм формирования опухолевого некроза за счет окклюзии сосудов, вызываемой нейтрофилами, также была подчеркнута ассоциация опухолевых некрозов с плохим прогнозом заболевания. Это свидетельствует о том, что некробиотические изменения в опухоли обусловлены не только пассивной реакцией на гипоксию, но представляют собой активно регулируемый процесс с участием иммунной системы [43,100,231].

Несмотря на гормонопозитивность обоих люминальных подтипов РМЖ, между ними отмечались различия по визуальным характеристикам. В исследовании K.Holli-Helenius и соавт. проанализированы изображения МРТ больных инвазивным дольковым РМЖ; была выявлена более выраженная гетерогенность опухолей люминального В подтипа, определена особенность при анализе размеров опухолевого узла: люминальный В подтип имел тенденцию к более крупным размерам узла ($p=0,041$) [146]. Исследование J. Li и соавт. предоставило дополнительные характеристики различия люминальных подтипов по данным МРТ, которые согласуются с данными контрастирования при УЗИ: люминальный А подтип характеризовался наибольшей средней скоростью

раннего усиления, HER2-позитивный тип демонстрировал наименьшие показатели по скорости контрастирования [180].

Важным этапом нашего исследования стала разработка комбинированной модели прогнозирования подтипа опухоли с интеграцией качественных и количественных параметров КУЗИ с включением показателей DT/2, DS, «быстрое вымывание», «наличие дефектов перфузии»: площадь под ROC-кривой составила 0,853, чувствительность – 75,0%, специфичность – 86,6%, точность – 85,7%. Эти результаты сопоставимы с данными мультицентрового исследования Q. Chen и соавт., в котором комбинированные модели на основе В-режима, КУЗИ и данных о микрососудистом и низкоскоростном кровотоке (superb microvascular imaging), реализованные с использованием методов машинного обучения, продемонстрировали высокую диагностическую эффективность при дифференцировке опухолей разных молекулярных подтипов (AUC в валидационной выборке до 0,87–0,88 для люминальных подтипов и HER2-позитивных, $p < 0,01$) [78].

В нашем исследовании установлено, что опухоли HER2-позитивных подтипов характеризовались менее выраженным наклоном wash-out DS (-0,05; для HER2-негативных -0,10, $p < 0,01$), отражающим более медленную динамику вымывания УЗКП, что не согласуется с традиционными тенденциями по ассоциации быстрой перфузионной динамики HER2-позитивных опухолей. Однако схожие особенности контрастирования описаны в работе Q. Chen и соавт., в которой показано, что HER2-позитивные опухоли отличались более замедленным (продолжительным) wash-out по сравнению с люминальными подтипами [80]. Возможное объяснение этой особенности связано со специфическими характеристиками ангиоархитектоники HER2-позитивных опухолей: несмотря на интенсивный неоангиогенез, новообразованные сосуды характеризуются повышенной извилистостью, дезорганизацией, неравномерным и разнокалиберным просветом, что может отражаться на динамических

показателях wash-out. Параметр AS отражает суммарную интенсивность накопления УЗКП во времени. В нашем исследовании HER2-негативные опухоли характеризовались значимо более высокими значениями этого показателя по сравнению с HER2-позитивными (0,36 и 0,17 соответственно, $p < 0,05$). Это согласуется с данными исследования V.Vene соавт., в котором опухоли люминальных подтипов, составляющие основную часть HER2-негативной группы, демонстрировали более длительное депонирование УЗКП и менее интенсивную динамику wash-out по сравнению с более агрессивными подтипами. Эта особенность предположительно связана с различиями в проницаемости сосудистой стенки и ангиоархитектонике: в гормонозависимых опухолях сосуды более организованы, обладают меньшей проницаемостью и менее выраженным интерстициальным отеком, что способствует более длительному депонированию УЗКП [55].

Наиболее выраженный диагностический эффект для прогнозирования HER2-статуса был продемонстрирован комбинированной моделью, которая достигла AUC = 0,938 с показателями чувствительности на уровне 100%, специфичности – 87,6% и точности – 88,6%, что превосходит результаты большинства опубликованных исследований. В работе H.Wang и соавт. комбинация серошкального УЗИ, КУЗИ и ультразвуковая визуализация со сверхвысоким пространственным разрешением (super-resolution ultrasound, SRUS) достигла AUC 0,976 в прогнозировании HER2-позитивного РМЖ с чувствительностью 87,0%, специфичностью 95,7% и точностью 93,9% [305].

Ключевыми предикторами модели в проведенном нами исследовании являлись более быстрое время поступления контраста (AT), менее крутой нисходящий наклон кривой интенсивности (DS), а также признаки быстрого wash-in и быстрого wash-out, что отражает характерную для HER2-позитивных опухолей интенсивную и динамичную перфузию. Результаты настоящего исследования демонстрируют характерный перфузионный профиль HER2-

позитивных опухолей: быстрое время поступления контраста (АТ– 0,52с; HER2-негативные опухоли –1,26 с, $p<0,05$) в сочетании с менее крутым снижением интенсивности сигнала на этапе wash-out (DS -0,05 и -0,10 соответственно, $p=0,008$). Такое сочетание показателей быстрого wash-in и медленного wash-out имеет патофизиологическое обоснование и согласуется с представлениями о более развитой, но функционально дезорганизованной и гетерогенной микрососудистой сети опухолях HER2-позитивного статуса.

HER2-позитивные опухоли характеризуются высокой экспрессией факторов ангиогенеза, прежде всего VEGF. В исследовании G.E. Kopesny и соавт. установлена прямая ассоциация между гиперэкспрессией HER2-рецепторов и повышенными уровнями VEGF: экспрессия VEGF121–206 выявлена в 77,2% случаев (88 из 114) HER2-позитивных опухолей и в 54,5% (271 из 497) HER2-негативных опухолей [167]. Исследование S.F.Schoppmann и соавт. выявило схожие особенности: HER2-позитивные опухоли имели высокие показатели VEGFR2-позитивных опухолевых сосудов по сравнению с гормонопозитивными ($p=0,04$) и ТНР МЖ ($p=0,02$). Активная неоваскуляризация объясняет быстрое поступление УЗКП (wash-in) в HER2-позитивных опухолях, одновременно депонируя УЗКП по периферии опухоли, что проявляется более медленным снижением ультразвукового сигнала (пролонгация wash-out) [225,260]. В исследовании X. Li и соавт. был рассмотрен важный аспект, имеющий значение для интерпретации контрастирования HER2-позитивных опухолей МЖ. Авторы показали, что для большинства опухолей с HER2-позитивным статусом характерен преимущественно центростремительный тип контрастирования (93,75% случаев), который они связывают с гетерогенным распределением VEGF в опухолевом узле, с более высокой экспрессией по периферии. В нашем исследовании все HER2-позитивные опухоли демонстрировали быстрый тип wash-in, что согласуется с концепцией выраженной периферической васкуляризации этих опухолей [185].

При анализе гетерогенности распределения УЗКП в рамках проведенного исследования была выявлена характерная особенность: дефекты перфузии отсутствовали во всех нелюминальных опухолях МЖ, тогда как у люминальных подтипов они регистрировались в 14,4% случаев. Этот признак продемонстрировал высокую специфичность (100%), важную для исключения нелюминального фенотипа. Наличие аваскулярных зон в опухоли традиционно ассоциируется с некрозом, который может развиваться при быстром увеличении объема опухоли по сравнению с формированием сосудистой сети. В нашей когорте небольшой размер нелюминальных опухолей (pT1b-c) может объяснять отсутствие или минимальные некротические изменения. Этот факт подчеркивает необходимость осторожной интерпретации данных КУЗИ с учетом размера опухоли и стадии заболевания.

Важная информация об особенностях гемодинамики в опухолях различных подтипов представлена в исследовании P.Chen и соавт. по данным МРТ: структура и границы опухоли связаны с гормональным статусом, а гемодинамические характеристики главным образом определяются HER2-статусом (AUC=0,880), что согласуется с полученными нами данными [79].

Оценка степени злокачественности, согласно данным настоящего исследования, представляет наибольшие трудности при использовании КУЗИ: разработанная модель продемонстрировала умеренные диагностические возможности (AUC=0,689, чувствительность – 80,6%, специфичность – 58,2%), тем не менее, выявлены важные тенденции определения степени злокачественности по данным КУЗИ. Это согласуется с данными литературы, где отмечается значительное перекрытие характеристик КУЗИ между опухолями различной степени злокачественности.

Низкодифференцированные опухоли (G3) в 97% случаев характеризовались быстрым или сопоставимым с окружающей паренхимой показателем wash-in (опухоли G1-2 – в 13%). Отсутствие медленного накопления

УЗКП было значимым предиктором низкой дифференцировки опухоли ($ОШ < 1,0$, $p = 0,04$). В исследовании L. Li и соавт., включившем 183 пациентки, показано, что низкодифференцированные опухоли в большинстве случаев характеризуются гетерогенным контрастным усилением (87,72%) и наличием зон перфузионных дефектов (71,93%), что авторы связывают с быстрым увеличением объема опухоли, нарушением равномерности васкуляризации, выраженной структурной гетерогенностью и наличием некрозов [181]. Многие исследования отмечают связь низкодифференцированных опухолей с высоким индексом пролиферации Ki-67 и высокой плотностью микрососудистого русла, что позволяет использовать параметры перфузии при прогнозировании пролиферативной активности опухолевых клеток, что может служить клинически полезными прогностическими маркерами первично-операбельного РМЖ [192,220,293].

Умеренная диагностическая эффективность КУЗИ для определения степени злокачественности в настоящем исследовании может быть связана с несколькими факторами: большинство низкодифференцированных опухолей нашей когорты были небольшого размера, в которых, вероятно, не успели сформироваться зоны некрозов; некоторые высокодифференцированные люминальные опухоли достигали больших размеров и содержали гиповаскулярные участки, что создавало перекрытие ультразвуковых характеристик.

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют высокую информативность методики КУЗИ для неинвазивного предоперационного определения молекулярных подтипов РМЖ. Комбинированные модели, интегрирующие количественные и качественные параметры КУЗИ, достигали высокой диагностической эффективности ($AUC = 0,853$ для определения люминальности и $AUC = 0,938$ – для HER2-статуса), что сопоставимо с результатами международных исследований. Методика КУЗИ обладает значительным потенциалом для внедрения в рутинную клиническую

практику с целью валидации полученных данных ИГХ на этапе диагностики и по данным операционного материала, оптимизации персонализированного подхода в лечении первично-операбельного РМЖ.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали значимую ассоциацию параметров КУЗИ первичной опухоли МЖ со статусом аксиллярных ЛУ. Важной особенностью подхода является анализ перфузионных характеристик именно первичного опухолевого очага, а не ЛУ, что принципиально отличает эту часть исследования от работ, фокусирующихся на диагностических возможностях КУЗИ аксиллярных ЛУ [114].

В исследовании Mori N. и соавт. продемонстрирована возможность прогнозирования раннего метастазирования в ЛУ на основании перфузионных параметров опухолевого узла при КУЗИ: у пациенток с метастатическим поражением отмечены статистически значимо более низкие значения минимальной пиковой интенсивности (PI_{min}) и ее отношения к окружающей ткани (PI_{ratio}) по сравнению с пациентками без метастазов (AUC 0,73 и 0,72; $p=0,0053$ и $0,0082$ соответственно). Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором у пациенток с метастатическим поражением также регистрировались сниженные значения максимальной интенсивности контрастирования PI (медиана 12,65 против 15,28 при N0; $p=0,023$) [217].

По результатам нашего исследования выявлена выраженная разница в скорости увеличения интенсивности (AS): медиана AS в группе с метастазами была почти вдвое ниже (0,20; при отсутствии метастазов – 0,42, $p=0,004$), что отражает более медленное и менее выраженное накопление УЗКП в опухолях с агрессивным течением и высоким метастатическим потенциалом. Схожие выводы о прогностической значимости кинетики контрастирования первичного очага для статуса приводятся в работах, использующих контрастные препараты, например МРТ, в которых комбинация параметров wash-in и wash-out повышает точность предсказания статуса аксиллярных метастазов [230,325].

Наиболее значимый одиночный количественный показатель – вымывание контраста (DS): установлено, что опухоли с медленным wash-out выявлены в 34,5% случаев с метастазами и ни в одном случае без метастатического поражения ЛУ, что обусловило специфичность на уровне 100%, при чувствительности 34,5% и общей точности 81,9%. Наклон кривой DS в группе N+ был статистически значимо ближе к нулю (медиана -0,05 против -0,11 в группе N0, $p=0,001$), что свидетельствует о замедленном вымывании УЗКП у пациенток с метастатическим поражением ЛУ.

Роль характеристик wash-out как маркера более агрессивного течения и высокого метастатического потенциала опухоли показана в ряде исследований, посвященных оценке паттернов контрастирования при КУЗИ и контрастной МРТ МЖ. В систематических обзорах и метаанализах пролонгированные или замедленные показатели вымывания УЗКП ассоциировалось с более высокой частотой поражения регионарных ЛУ, неблагоприятными факторами прогноза и течения [155,217]. Важным дополнением к этому является наше наблюдение о более обширном размере зоны контрастирования, превышающей размеры опухоли в серошкальном режиме: в 75,9% случаев с метастазами и в 65,8% случаев при N0-статусе. Эта особенность отражает особенности неоангиогенеза и инвазивного роста по периферии опухоли и согласуется с данными исследований, демонстрирующих связь периферического усиления (rim-enhancement), градиентной перфузии и выраженной васкуляризации по краю опухоли с более высоким риском метастазирования в ЛУ [115,139].

Наблюдаемые различия перфузионных характеристик первичной опухоли при различном статусе аксиллярных ЛУ закономерно связаны с особенностями опухолевого ангиогенеза и ангиоархитектоники, при этом плотность и организация микрососудистого русла определяют характер контрастирования и метастатический потенциал опухоли.

Концепция градиентной перфузии была представлена в исследовании R.Du и соавт., посвященном выявлению метастазов в СЛУ при раннем РМЖ. Градиентные параметры перфузии (GTPs) – величины, отражающие разницу между высоко- и низкоперфузионными зонами опухоли продемонстрировали превосходство над начальными параметрами (ITPs) в прогнозировании статуса СЛУ. Опухоли с метастазами характеризовались более высокими градиентами показателей PI, RS и AUC, а также сниженным градиентом TTP. ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую эффективность: градиент AUC (AUC 0,804; $p<0,001$), градиент TTP (AUC 0,758; $p=0,001$), градиент PI (AUC 0,719; $p=0,002$), градиент RS (AUC 0,689; $p=0,011$). Выраженный градиент перфузии с активной периферической частью и гиповаскулярной центральной зоной опухолевого узла отражает биологическую агрессивность опухоли и способствует лимфогенному метастазированию, что позволяет использовать градиентные параметры КУЗИ как маркер высокого метастатического потенциала [115].

Комбинированная модель в нашем исследовании, включающая качественные характеристики динамики wash-in и wash-out, а также количественные показатели DS и PI, продемонстрировала AUC 0,834 (95%ДИ 0,733–0,916), чувствительность – 69,0%, специфичность – 88,2%, точность – 82,9%, отрицательную прогностическую ценность – 88,2%, отношения правдоподобия LR+ 5,82 и LR– 0,35. Эти значения существенно превосходят диагностические возможности изолированного использования параметров, что подчеркивает эффективность интеграции кинетических и амплитудных характеристик контрастирования первичного опухолевого очага. Аналогичный подход демонстрируют исследования, в которых для прогнозирования статуса аксиллярных ЛУ используются мультипараметрические модели на основе перфузионных характеристик первичной опухоли, полученных по данным МРТ с контрастированием или других функциональных методах визуализации [182].

Интеграция нескольких количественных и качественных признаков позволяет существенно повысить диагностическую эффективность по сравнению с любым одиночным параметром, что полностью согласуется с полученными нами результатами [52,108].

Современные работы с применением радиомики и методов машинного обучения также показывают, что совокупность признаков перфузии первичной опухоли может служить надежной основой для построения прогностических моделей статуса ЛУ и молекулярного подтипа РМЖ [198]. В этом контексте полученные нами данные о высокой дискриминационной способности комбинированной модели подтверждают перспективность использования параметров КУЗИ первичной опухоли в качестве ключевого компонента подобных алгоритмов.

Отдельным направлением анализа полученных нами результатов стала возможность прогнозирования типа метастаза в ЛУ. В когорте исследования макрометастазы в СЛУ выявлены в 25 случаях, микрометастазы – в 4 случаях. Логистическая модель, в которую вошли количественные показатели PI, DT/2 и бинарные качественные признаки (интенсивное накопление, медленное вымывание), обеспечила AUC 0,75, чувствительность – 83,3%, специфичность – 80,0% и общую точность на уровне 82,8%. Полученные закономерности: более низкие пиковые значения усиления и более выраженное замедление вымывания УЗКП при макрометастазах, что согласуются с представлениями о том, что массивное метастатическое поражение связано с более развитой патологической сосудистой сетью, выраженной гетерогенностью перфузии и участками некроза в первичной опухоли. С учетом результатов рандомизированных исследований (ACOSOG Z0011, AMAROS), продемонстрировавших отсутствие необходимости рутинной АЛД при микрометастазах в СЛУ, возможность неинвазивной оценки вероятности макрометастазов приобретает важное клиническое значение для выбора объема аксиллярной хирургии [133,207].

Полученные результаты свидетельствуют, что анализ перфузионных параметров первичной опухоли при КУЗИ может служить эффективным клиническим инструментом предоперационной оценки риска метастатического поражения аксиллярных ЛУ. В дополнение к методике контрастирования с интрадермальным введением УЗКП и последующим анализом качественных (паттерны) и количественных параметров, предлагаемый подход реализуется в формате стандартного УЗИ МЖ с внутривенным контрастированием. При этом не происходит существенного увеличения длительности и инвазивности процедуры, но обеспечивается получение значительного объема дополнительной диагностической информации. Отрицательная прогностическая ценность комбинированной модели прогнозирования статуса аксиллярных ЛУ 88,2% и низкое отрицательное отношение правдоподобия ($LR- = 0,35$) создают предпосылки для деэскалации объема аксиллярной хирургии с целью стадирования процесса у части пациенток с низким риском поражения ЛУ; высокий показатель положительного отношения правдоподобия ($LR+ = 5,82$) позволяет выделить группу с высокой вероятностью метастатического поражения, потенциально изначально требующую эскалации лечения. Эти закономерности хорошо коррелируют с современными тенденциями деэскалации хирургического вмешательства при раннем РМЖ и возрастающим значением неинвазивных предикторов для стратификации пациенток и выбора оптимальной лечебной тактики.

Необходимо отметить ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Во-первых, одноцентровое исследование выполнено на относительно небольшой выборке пациенток ($n = 105$, из них 29 с метастазами в ЛУ), направленных на первичное хирургическое лечение без предшествующей системной терапии (операция up-front), что обусловило преобладание опухолей люминальных подтипов в группе с метастазами в ЛУ, тогда как нелюминальные подтипы (HER2-позитивные и TNP)

были без метастазов. Такая структура выборки может ограничивать применимость полученных прогностических моделей к популяции с опухолями агрессивных подтипов. Во-вторых, небольшое количество пациенток с микрометастазами ($n=5$) ограничивает статистическую мощность анализа для оценки возможностей КУЗИ первичной опухоли при прогнозировании типа метастаза. Несмотря на достигнутые приемлемые показатели AUC 0,75 и точности 82,8%, требуется валидация модели на более крупной выборке для подтверждения ее клинической применимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование посвящено решению актуальной и клинически значимой задачи – совершенствованию персонализированного подхода к диагностике, регионарному стадированию и выбору оптимальной лечебной тактики у больных первично-операбельным РМЖ. Актуальность работы определена несоответствием между возможностями стандартного клинического стадирования и реальной распространенностью субклинического метастатического поражения аксиллярных ЛУ, которое выявлено при проведении анализа ретроспективной когорты пациентов и по данным мировой литературы. В условиях действующих клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ «Рак молочной железы» это обуславливает необходимость разработки инструментов более точного стадирования на диагностическом этапе, персонализации показаний к проведению системной химиотерапии на первом этапе и оптимизации объема аксиллярной хирургии в когортах как с первичным хирургическим лечением, так и после НАХТ с учетом онкологической безопасности и функционального результата вмешательства.

В качестве методологической основы исследования использован двухкогортный сравнительный дизайн, включающий ретроспективную и проспективную части. Ретроспективный блок основывался на анализе 608 пациенток с РМЖ стадий cT1–3N0M0, разделенных на когорту первичного хирургического лечения up-front (n=490) и когорту после НАХТ (n=118). Проспективная часть включала анализ 211 исследований КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП для детекции, маркировки и проведения МИ-БСЛУ. В 105 случаях выполнено КУЗИ с внутривенным введением УЗКП для анализа и выявления различий перфузии первичной опухоли. Такая двухкомпонентная структура позволила одновременно охарактеризовать популяционные закономерности субклинического аксиллярного

метастазирования и выполнить клиническую валидацию оригинальных диагностических методик (запатентованных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России) в условиях реальной клинической практики на базе профильных отделений.

Центральной проблемой, на решение которой направлена ретроспективная часть работы, является клинически значимое расхождение между клиническим (сTNM) и патоморфологическим (pTNM) стадированием по статусу регионарных ЛУ – феномен «скрытого» метастатического поражения. В ходе исследования было установлено, что частота аксиллярного рестадирования (сN0→pN+) при первичном хирургическом лечении составила 22,1% (108 из 490 наблюдений), т.е. каждая пятая пациентка с клинически негативным аксиллярным статусом имела гистологически подтвержденные метастазы по данным операционного материала. В когорте после НАХТ аналогичный показатель в группе усN0 составил 11,9% (14 из 118). Клинически значимое рестадирование – верификация поражения уровня pN1 и выше при исключении микрометастазов (pN1mi) и ИОК – достигало 18,2% и 10,2% в соответствующих когортах.

Полученные данные свидетельствуют о высоком и клинически неприемлемом уровне недостаточного стадирования при опоре исключительно на клинические и стандартные лучевые методы оценки статуса ЛУ. Это обосновывает сохранение БСЛУ как обязательного хирургического стадирующего компонента и формирует предпосылку для внедрения расширенных методов дооперационной оценки регионарного статуса с применением малоинвазивных методик. Особую методологическую значимость приобретает следующее: в рамках критериев ACOSOG Z0011 и на основе международных исследований (AMAROS, IBCSG 23-01) именно при cT1–2N0M0 обоснована деэскалация аксиллярной хирургии до БСЛУ без проведения АЛД. Однако подтвержденная в настоящей работе частота скрытого метастатического

поражения аксиллярных ЛУ в 22,1% свидетельствует о том, что клинически обусловленный отказ от морфологической верификации ЛУ без дополнительных диагностических данных сопряжен с существенным риском занижения стадии, что недопустимо при планировании химиотерапии и лучевой терапии.

Сравнительный анализ по молекулярно-биологическим подтипам выявил статистически значимую неравномерность распределения аксиллярного статуса ($p < 0,01$). В когорте с первичной операцией up-front частота скрытого аксиллярного поражения ($cN0 \rightarrow pN+$) составила 27,5% при люминальном В HER2-негативном подтипе, 17,1% – при HER2-позитивном и 17,4% – при ТНР МЖ. Люминальный В HER2-негативный подтип продемонстрировал не только наибольшую частоту регионарного метастазирования, но и максимальную долю распространенного аксиллярного поражения ($pN2-3$): 5,3% в этой когорте, что несет прямые клинические последствия для планирования объема хирургического вмешательства. Опухоли с тройным негативным фенотипом в когорте после НАХТ имели наименьший риск резидуального поражения аксиллярных ЛУ – 8,3%, что согласуется с высокой чувствительностью данного подтипа к цитотоксической химиотерапии.

Принципиально важным является разграничение клинически значимых паттернов аксиллярного метастазирования внутри группы клинически негативных ЛУ. При люминальном А подтипе частота рестадирования не превышала 11%, что согласуется с международными консенсусными рекомендациями St. Gallen по деэскалации хирургического стадирования. Напротив, при люминальном В HER2-негативном подтипе частота рестадирования ($cN0 \rightarrow pN1-3$) достигала 23,2% ($p = 0,017$). Выявленная статистически значимая гетерогенность свидетельствует об ограниченности унифицированных подходов, игнорирующих молекулярный профиль, и обосновывает необходимость биологически стратифицированного подхода к

расширению диагностических алгоритмов и выбору объема аксиллярной хирургии. Пациентки с люминальным В HER2-негативным подтипом относятся к недооцененной с позиций риска регионарного метастазирования категории по сравнению с HER2-позитивными и трижды негативными подтипами и формируют группу наибольшего риска занижения стадии при клинически ориентированном подходе. Полученные сведения о высокой частоте скрытого клинически значимого аксиллярного метастазирования при люминальном В HER2-негативном подтипе (23,2%) формируют дополнительное обоснование для расширения показаний к НАХТ у данной категории пациенток, в том числе при исходно небольших опухолях (сT1–2N0). Стратегическая цель НАХТ в данном контексте заключается не только в попытке снижения объема хирургического вмешательства с проведением ОСО, но и в деэскалации аксиллярной хирургии с выполнением таргетной БСЛУ. У пациенток с ycT2N0 и люминальным В HER2-негативным подтипом наряду с высокой частотой рестадирования (ycN0→ypN+) выявлено значимое увеличение доли случаев ypN2–3 после НАХТ (20,6%), что свидетельствует о том, что системная терапия в части случаев не приводит к полному патоморфологическому ответу, оставляя резидуальное поражение нескольких ЛУ.

Ключевым методологическим вкладом проспективной части исследования является разработка, стандартизация проведения и клиническая валидация методики КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП для детекции и маркировки СЛУ. В общей когорте частота детекции СЛУ составила 94,8% (200/211), что сопоставимо с радиоизотопной методикой – «золотым стандартом»– (97,0%) при высоком уровне конкордантности 91% и подтвержденной не меньшей эффективности (non-inferiority; разница 4,7%, $p>0,05$). Это открывает перспективу использования КУЗИ в качестве самостоятельной методики детекции СЛУ, не требующего радиологической логистики, инфраструктуры внутри лечебного учреждения, исключаящего

радиационную нагрузку на пациентку и персонал и обеспечивающего одновременную идентификацию СЛУ в режиме реального времени с возможностью непосредственного перехода к МИ-БСЛУ в рамках единого диагностического приема.

Воспроизводимость методики, ее подтвержденная безопасность и независимость от радиологической логистики делают КУЗИ перспективным для применения в онкологических учреждениях, особенно не располагающих радиоизотопными отделениями и лабораториями, что критически важно для расширения доступности современных стандартов хирургического лечения РМЖ в системе здравоохранения Российской Федерации. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что методика требует специализированной подготовки специалистов для интерпретации паттернов контрастирования, селективной маркировки СЛУ и биопсии под ультразвуковой навигацией. Это делает формирование стандартизированных образовательных программ неотъемлемым условием широкого внедрения методики в клиническую практику.

Оригинальная классификация паттернов контрастирования СЛУ (I–VI), разработанная в рамках проведенного исследования, является качественно новым инструментом дооперационной стратификации риска аксиллярного метастазирования. Паттерны IV–VI – гетерогенное, периферическое, частичное или полное отсутствие контрастирования – ассоциированы с наличием макрометастазов в 71–100% наблюдений и с поражением нескольких аксиллярных ЛУ в 71,7% случаев, что определяет их как основание для выполнения АЛД и рассмотрения вопроса об эскалации системного лечения. Паттерны I–II (гомогенное равномерное контрастирование) ассоциированы с вероятностью отсутствия метастатического поражения ЛУ более, чем в 85% случаев, что обосновывает деэскалацию объема предоперационного стадирования в данной группе.

Принципиально важно, что классификация паттернов контрастирования СЛУ рассматривается не как изолированный качественный признак, а как интегральная составляющая мультипараметрической прогностической модели. Последняя включает наряду с качественной оценкой паттернов количественные перфузионные показатели ТПС: пиковую интенсивность (PI), время поступления контраста (AT), наклон кривой нарастания (AS), критерии DS и SR с достижением показателя под ROC-кривой 0,967, существенно превосходя изолированное применение каждого из параметров (AUC качественной оценки 0,795–0,85; AUC перфузионных показателей 0,686–0,75). Этот результат подтверждает фундаментальный принцип мультипараметрического исследования: взаимодополнение гетерогенных диагностических признаков обеспечивает качественный прирост предсказательной точности, недостижимый при изолированном использовании отдельных параметров. Разработанная классификация выполняет функцию, структурно аналогичную BI-RADS и LN-RADS и обеспечивает стандартизацию ультразвукового заключения, снижает межоператорскую вариабельность и структурирует диагностическое решение в виде воспроизводимого алгоритма.

МИ-БСЛУ, проводимая под ультразвуковой навигацией с гибридным применением трепан-биопсии и тонкоигольной аспирационной биопсии продемонстрировала высокую специфичность – 99,2–100% – при чувствительности 79,3% в общей когорте. В группе пациенток с высоким клинико-ультразвуковым риском выявления метастаза (LN-RADS 4–5) чувствительность составила 80% (95% ДИ 64,1–90,0), что характеризует комбинированный подход как надежный инструмент верификации. Принципиально важно, что изолированная ТБ с гистологической верификацией обеспечивала чувствительность лишь 54,5% при сопоставимой специфичности 99,2%, что убедительно доказывает необходимость двухкомпонентного гибридного подхода.

МИ-БСЛУ реализует двойную клиническую задачу. Во-первых, она обеспечивает переход от клинически ориентированной к патоморфологически обоснованной тактике хирургического вмешательства: при положительном результате биопсии у пациенток группы с операцией up-front это является основанием для обсуждения стратегии НАХТ с последующей таргетной БСЛУ (протоколы ACOSOG Z1071, SENTINA). Во-вторых, в контексте стадирования после НАХТ МИ-БСЛУ выполняет функцию навигации и маркировки – гибридная идентификация метастатического СЛУ с применением УЗКП обеспечивает надежную интраоперационную визуализацию и хирургическую навигацию (маркировку) при таргетной АД, соответствуя современным рекомендациям по хирургической тактике в отношении подмышечных ЛУ после НАХТ. Тем самым мини-инвазивная биопсия СЛУ, выявленного с применением ультразвукового контраста трансформирует диагностический алгоритм из линейного последовательного в параллельный: верификация, стратификация риска и маркировка выполняются одномоментно в рамках единой процедуры.

Необходимо отметить выявленное в исследовании ограничение методики – снижение показателей чувствительности МИ-БСЛУ у пациенток, получавших НАХТ, что объясняется ремоделированием ЛУ и фиброзированием его структур с нарушением лимфодинамики после системного цитотоксического воздействия. Данное ограничение согласуется с известной проблемой ложноотрицательных результатов при БСЛУ в данной группе пациенток и свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования протоколов МИ-БСЛУ применительно к когорте с клинически негативными аксиллярными ЛУ за счет оптимизации критериев отбора с учетом степени патоморфологического ответа (RCB I–III, критерии Miller–Payne).

Перфузионный анализ КУЗИ первичной опухоли МЖ продемонстрировал высокую диагностическую точность в определении биологического подтипа

РМЖ – площадь под ROC кривой AUC достигала 0,853 при определении люминальных подтипов. Клиническое значение прогнозирования HER2-позитивного статуса неинвазивным методом с площадью под ROC-кривой AUC 0,938 особенно актуально в ситуациях неоднозначного результата ИГХ (HER2 2+/ISH-неопределенный) или технической недоступности FISH/ISH, когда перфузионные параметры КУЗИ могут служить дополнительным биомаркером. Умеренная информативность выявлена при прогнозировании степени злокачественности – AUC 0,689 – что соответствует данным мировой литературы о слабой связи и корреляции перфузионных параметров со степенью злокачественности опухоли.

Включение кинетических показателей кривой «время-интенсивность» в состав мультипараметрических прогностических моделей (AUC 0,704–0,75) подтверждает их самостоятельную клиническую ценность как предикторов регионарного метастазирования. Медленный тип вымывания УЗКП (wash-out) достоверно коррелировал с поражением аксиллярных ЛУ (OR 6,87; $p < 0,001$), а снижение PI и AS при N+ статусе ($p = 0,023$ и $p = 0,004$ соответственно) свидетельствует о качественно иной сосудистой архитектонике опухолей с высоким метастатическим потенциалом. Данные результаты открывают перспективу использования перфузионных параметров КУЗИ в качестве неинвазивного функционального суррогата биологической агрессивности, дополняющего стандартную морфологическую характеристику первичной опухоли.

В данной работе реализован принцип персонализации на трех взаимосвязанных уровнях: на биологическом уровне выявлена зависимость частоты аксиллярного метастазирования в зависимости от молекулярного подтипа; на прогностическом уровне разработаны калькуляторы прогнозирования аксиллярного статуса; на уровне алгоритма разработаны четкие

критерии маршрутизации пациенток с регламентацией выбора аксиллярной хирургии и стратегией НАХТ с выполнением таргетной АД на хирургическом этапе лечения.

Персонализированный алгоритм выбора объема аксиллярной хирургии предполагает следующую стратификацию. При низком риске выявления аксиллярных метастазов (сN0, сT1, люминальный А подтип, Ki-67 <20%, LN-RADS 1-2) выполняется БСЛУ без расширения объема до АД. При промежуточном риске (сT1–2, люминальный В HER2-негативный или HER2-позитивный подтип, LN-RADS-3) проводится расширенная ультразвуковая оценка с прогностическим калькулятором. При высоком риске оккультного метастазирования (люминальный В HER2-негативный подтип, Ki-67 $\geq$ 30%, сT2–3, LN-RADS 4-6) показано расширенное предоперационное стадирование с проведением МИ-БСЛУ, морфологической верификацией и рассмотрением вопроса о НАХТ с последующей таргетной АД.

Несмотря на наличие ограничений, полученные результаты представляются научно значимыми. Ретроспективный характер первой когорты ограничивает стандартизацию протоколов; одноцентровой дизайн проспективной части может ограничивать возможности внешней валидации; разработанные прогностические калькуляторы демонстрируют обнадеживающие результаты, однако их прогностическая ценность требует подтверждения в рамках проспективной внешней валидации перед широким внедрением в клиническую практику. Все указанные ограничения могут быть преодолены в рамках планируемых многоцентровых исследований и в целом соответствуют траектории разработки клинически значимой диагностической методики.

Проведенное исследование полностью соответствует действующим клиническим рекомендациям Минздрава России «Рак молочной железы», которые применяются для пациенток с первично-операбельным РМЖ.

В предложенной диагностической модели стандартное серошкальное ультразвуковое исследование, характеризующееся чувствительностью в диапазоне 32–70% в отношении субклинических метастазов в аксиллярных ЛУ, замещается мультипараметрическим КУЗИ; субъективное описательное заключение – стандартизированной категорией LN-RADS; а унифицированная хирургическая тактика – персонализированным выбором объема аксиллярного вмешательства. Тем самым выполненное исследование вносит вклад в развитие существующих алгоритмов, предлагая их доказательно обоснованное уточнение в рамках действующей регуляторной системы. Полученные результаты формируют доказательную базу для:

- внедрения КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП в качестве самостоятельного метода детекции СЛУ в рутинные диагностические алгоритмы как полноценной альтернативы радиоизотопной трассировке в учреждениях без радиоизотопных лабораторий. Гибридная трассировка с применением УЗКП и РФП также имеет существенное значение за счет повышения коэффициента детекции СЛУ до 96,7%;
- стратификации показаний к БСЛУ и МИ-БСЛУ с учетом молекулярного подтипа опухоли, системы LN-RADS на базе ультразвуковых признаков и предшествующей системной терапии;
- применения МИ-БСЛУ под контролем КУЗИ как метода одновременной морфологической верификации и навигационной маркировки СЛУ при высоком риске аксиллярного метастазирования или у пациенток перед НАХТ, которым планируется выполнение таргетной лимфодиссекции;
- разработки и валидации неинвазивных прогностических инструментов на основе мультипараметрических ультразвуковых данных для снижения частоты как неоправданно расширенных, так и недостаточно радикальных вмешательств на аксиллярном коллекторе;

- расширения показаний к НАХТ у больных с клинически негативным аксиллярным статусом, но высоким прогнозируемым риском регионарного метастазирования, прежде всего при люминальном В HER2-негативном подтипе и cT2N0;
- пересмотра диагностической роли количественных перфузионных параметров КУЗИ первичной опухоли как неинвазивных функциональных показателей биологической агрессивности и предикторов регионарного метастазирования.

Отдельного рассмотрения заслуживают организационные аспекты и преимущества предложенной диагностической стратегии. Детекция СЛУ с трассирующим РФП и последующим проведением БСЛУ требуют наличия радиофармацевтической лаборатории, лицензированного персонала и аппаратного обеспечения для гамма-детекции – инфраструктуры, доступной преимущественно для крупных онкологических центров и больниц. Данное неравенство в доступности современного хирургического стадирования определяет реальный разрыв между стандартом оказания помощи, закрепленным в клинических рекомендациях, и его фактической реализацией в учреждениях, не располагающих данными методиками. Методология КУЗИ с применением УЗКП, требующая ультразвукового аппарата с контрастным программным обеспечением и подготовленного специалиста, открывает реальную перспективу децентрализации высокотехнологичного аксиллярного стадирования без снижения его диагностической точности. Доказанная non-inferiority КУЗИ (конкордантность 91%, $\Delta 4,7\%$;) обеспечивает методологическую обоснованность такого подхода.

Радиоизотопная методика требует введения РФП за 2–18 часов до операции с двукратным визитом пациентки и строгой синхронизацией расписания изотопной лаборатории и операционной. УЗИ с УЗКП выполняется непосредственно в день вмешательства или за 1–2 часа до него, что упрощает

логистику, снижает организационную нагрузку на отделение и сокращает суммарное время предоперационного обследования. В условиях высокопоточной хирургии РМЖ данные организационные преимущества, задокументированные в рамках проспективной части исследования, в совокупности с доказанной диагностической эффективностью формируют полноценный профиль клинической применимости методики КУЗИ при БСЛУ.

Помимо инфраструктурного аспекта, КУЗИ обладает существенным преимуществом с точки зрения организации диагностического процесса.

Принципиально важным результатом настоящего исследования является установление диагностической уникальности КУЗИ в системе методов лимфатического картирования и стадирования РМЖ. Сравнительный анализ доступных технологий идентификации СЛУ позволяет выявить принципиальное методологическое различие: применение РФП и флуоресцентных красителей обеспечивает надежную идентификацию СЛУ исключительно в интраоперационных условиях и, следовательно, не позволяет получить диагностически значимую информацию о статусе регионарных ЛУ на предшествующем этапе обследования. КУЗИ принципиально отличается от указанных методик тем, что обеспечивает визуализацию и оценку СЛУ в рамках стандартного диагностического обследования. Данное свойство методики позволяет выполнять аксиллярное стадирование еще на диагностическом этапе с использованием малоинвазивных вмешательств, что, в свою очередь, дает возможность стратифицировать пациентов по распространенности регионарного процесса до определения тактики лечения и создает объективную основу для адекватной маршрутизации и персонализированного планирования объема аксиллярной хирургии. Тем самым устраняется принципиальный разрыв между моментом постановки диагноза и получением информации о статусе СЛУ, переносимой на диагностический этап.

Таким образом, методика КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП может рассматриваться как перспективный инструмент, расширяющий возможности диагностического этапа в алгоритме ведения больных РМЖ. Включение данного подхода в стандарты обследования может способствовать более раннему и точному определению показаний и выбору объема аксиллярной хирургии, снижению числа диагностически неоправданных хирургических вмешательств и более обоснованному принятию мультидисциплинарных предоперационных решений

Значимым результатом исследования является расширение диагностической роли КУЗИ за пределы традиционной задачи структурной визуализации и проведения дифференциальной диагностики выявленного узлового образования (злокачественное/доброкачественное). Исторически УЗИ в В-режиме в онкомамологии рассматривается прежде всего как инструмент оценки формы, контуров и эхоструктуры выявленного узлового образования. Результаты настоящего исследования показывают, что качественный и количественный перфузионный анализ ультразвукового контрастирования может использоваться для неинвазивной оценки отдельных биологических характеристик первичной опухоли и прогнозирования особенностей ее течения. Количественные параметры PI, AT, AS, DS и SR из кривой «время-интенсивность», отражающие динамику микроциркуляции в периферической и перитуморальной зонах, рассматриваются как функциональные показатели, ассоциированные с уровнем ангиогенной активности и связанным с ним риском лимфоваскулярной инвазии и регионарного метастазирования. Перфузионный анализ КУЗИ может рассматриваться как дополнительный диагностический уровень, формирующий группу неинвазивных предикторов, позволяющих дополнять существующие инвазивные методы при оценке молекулярных характеристик опухоли.

Данный подход согласуется с общей тенденцией развития в направлении радиомики, предполагающей извлечение значимых признаков из медицинских изображений. Радиомика, направленная на КУЗИ, обладает преимуществом с точки зрения доступности и практической реализуемости: метод не требует специализированного постпроцессинга изображений и может выполняться в режиме реального времени в условиях диагностического/перевязочного кабинета. Разработанные в ходе проведения работы прогностические модели на основе ТПС-параметров могут рассматриваться как шаг в направлении формирования клинически ориентированных КУЗИ-радиомических моделей принятия решений в онкомамологии, формируя основу для их дальнейшего развития с использованием методов машинного обучения.

Результаты диссертационного исследования соответствуют современной международной тенденции развития концепции аксиллярной хирургии при РМЖ у пациенток после НАХТ в сторону таргетной аксиллярной лимфодиссекции, предполагающей маркировку верифицированного метастатического ЛУ до начала НАХТ с последующим прицельным его удалением в сочетании с идентифицированным СЛУ после окончания системной терапии, что обеспечивает более точную и менее травматичную оценку аксиллярного статуса с одновременной деэскалацией аксиллярной хирургии. В настоящем исследовании МИ-БСЛУ под контролем КУЗИ с возможностью маркировки выявленного СЛУ в значительной мере соответствует концепции обоих этапов таргетной лимфодиссекции, обеспечивая детекцию и маркировку СЛУ до начала НАХТ и его последующую идентификацию уже на этапе хирургического вмешательства.

Перспективы дальнейших исследований включают: проведение многоцентрового проспективного исследования КУЗИ-навигации при БСЛУ с внешней валидацией классификации паттернов контрастирования (I–VI) на

независимых когортах; разработку и валидацию КУЗИ-радиомической модели с применением методов машинного обучения для повышения диагностических показателей прогностических калькуляторов; проспективное изучение связи перфузионных параметров первичной опухоли с показателями безрецидивной и общей выживаемости; а также оценку клинико-экономической эффективности БСЛУ с применением УЗКП в сравнении с радиоизотопной методикой в условиях российской системы здравоохранения.

Совокупность полученных данных свидетельствует о целесообразности и практической осуществимости перехода от стандартного клинического стадирования к персонализированному мультипараметрическому диагностическому подходу в онкомамологии. Данный подход рассматривается как клинически обоснованная стратегия, интегрируемая в действующую нормативно-регуляторную систему организации медицинской помощи пациенткам с первично-операбельным РМЖ в Российской Федерации.

ВЫВОДЫ

1. Частота аксиллярного рестадирования ($cN0 \rightarrow pN+$) у пациенток с первично-операбельным раком молочной железы стадий $cT1-3N0M0$ при первичном хирургическом лечении (up-front) составила 22,1% (108/490 наблюдений); клинически значимая конверсия аксиллярного статуса (без учета микрометастазов и ИОК) достигла 18,2%; финальный патоморфологический статус лимфатических узлов после регионарной хирургии (БСЛУ $\pm$ АЛД) распределился следующим образом: $pN0$ – 77,9%, $pN1mi$ – 3,9%, $pN1$ – 14,9%, $pN2$ – 2,5%, $pN3$ – 0,9%.

2. У больных с исходно клинически негативным аксиллярным статусом ($cT1-3N0$), получивших неоадьювантную химиотерапию с достижением $ucT1-3N0$, частота резидуального метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов составила 11,9% (14/118), макрометастазы выявлены в 85,7% случаев; клинически значимая конверсия ($cN0 \rightarrow upN+$) в данной когорте составила 10,2%; финальный патоморфологический статус лимфатических узлов после регионарной хирургии (БСЛУ $\pm$ АЛД) распределился следующим образом: $upN0$ – 88,1%, $pN1mi$ – 1,7%, $pN1$ – 9,3%, $pN2$ – 0,9%.

3. У больных с операцией up-front максимальная частота клинически значимой конверсии лимфатических узлов ($cN0 \rightarrow pN1-3$) была отмечена при люминальном В HER2-негативном подтипе РМЖ (23,2%, $p=0,017$) что значимо выше, чем при люминальном А подтипе – 14,1%, HER2-позитивном подтипе – 14,3% и тройном негативном раке – 14,7%, $p=0,017$; частота рестадирования до $pN2-3$ достигла 5,3%. Частота клинически значимого аксиллярного рестадирования после НАХТ ($cN0 \rightarrow ucN0 \rightarrow upN1-3$) также была максимальной при люминальном В HER2-негативном подтипе РМЖ (17,6%) что значимо превышает аналогичные

показатели для HER2-позитивного подтипа (6,3%) и тройного негативного РМЖ (8,3%), $p=0,023$.

4. В ходе проведенного исследования была стандартизирована методика контраст-усиленного ультразвукового исследования с интрадермальным введением ультразвукового контрастного препарата гексафторида серы для детекции и предоперационной маркировки сигнальных лимфатических узлов: частота идентификации в общей когорте составила 94,8% (200/211): в когорте с операцией up-front – 97,0%, в когорте после НАХТ – 91,0%, что сопоставимо с результатами радиоизотопной трассировки (в общей когорте – 90,0%), конкордантность методик – 91%, что подтверждает не меньшую эффективность non-inferiority КУЗИ по сравнению с радиоизотопной методикой (с разницей +4,7%). Двойная трассировка СЛУ с применением УЗКП и РФП продемонстрировала повышение коэффициента детекции до 96,7% в общей когорте и до 97,7% в когорте с первичным хирургическим лечением. Чувствительность методики КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП при проведении аксиллярного стадирования в общей когорте пациентов составила 91,0%, специфичность – 100%, точность – 97,1%.

5. Наибольшую диагностическую значимость среди ультразвуковых морфометрических параметров сигнального лимфатического узла при прогнозировании метастатического поражения имеет толщина коркового слоя (оптимальный порог – 2,8 мм, чувствительность – 89,4%; специфичность – 64,1%; $AUC = 0,86$; $NPV = 93,0\%$); поперечный размер узла характеризуется умеренной информативностью (оптимальный порог ≥ 10 мм, $AUC = 0,68$). При систематизации качественных характеристик контрастирования выделено шесть паттернов контрастирования СЛУ (I–VI), межнаблюдательская воспроизводимость классификации составила $\kappa=0,95$. Паттерны с гетерогенным контрастированием (IV–V) и аконтрастный VI паттерн ассоциированы с высоким

риском метастатического поражения (макрометастазы в 71–100% случаев) и поражением двух и более аксиллярных лимфатических узлов в 71,7% наблюдений. Интеграция качественных паттернов контрастирования с количественными перфузионными параметрами в мультипараметрическую модель позволила повысить предсказательную ценность разработанного подхода (AUC до 0,967).

6. Диагностические показатели мини-инвазивной биопсии сигнального лимфатического узла, выявленного с применением УЗКП, по данным гистологической верификации составили: чувствительность – 54,5%, специфичность – 99,3%, точность – 86,3%; с применением цитологических методик: чувствительность – 77,4%, специфичность – 100%, точность – 92,4%. Комбинация цитологического и гистологического методов продемонстрировала лучшие диагностические возможности (чувствительность – 79,3% специфичность – 99,2%, точность – 93,1%) и является оптимальным способом верификации. При стратификации пациентов в зависимости от риска выявления метастаза в ЛУ (по клинико-ультразвуковым данным) чувствительность МИ-БСЛУ составила 77,8% – для группы низкого (LN-RADS 1-3) и 80,0% – для группы высокого риска (LN-RADS 4-5).

7. Комбинированное применение методов верификации в рамках МИ-БСЛУ при выявлении клинически значимых метастазах позволила достичь высоких диагностических показателей: чувствительность – 82,4%, специфичность – 99,2%, точность – 94,5%. В когорте с первичной операцией (up-front) чувствительность МИ-БСЛУ составила 73,9% – для группы низкого клинико-ультразвукового риска выявления метастаза (LN-RADS 1-3) и 91,7% – в группе высокого риска (LN-RADS 4-5). Положительный результат МИ-БСЛУ статистически значимо связан с распространенным метастатическим поражением аксиллярных лимфатических узлов: поражение двух и более

лимфатических узлов по данным окончательного морфологического исследования отмечено у 72,7% больных, поражение несигнальных лимфатических узлов – в 45,5% случаев.

8. Перфузионные показатели первичной опухоли при КУЗИ обладают высокой информативностью для определения биологических подтипов рака молочной железы. Оптимальная прогностическая модель для определения биологического подтипа опухоли ($AUC=0,85$), включающая количественные параметры DT/2 и DS, а также качественные признаки «быстрое вымывание УЗКП» и «наличие дефектов перфузии», характеризуется чувствительностью 75,0%, специфичностью 86,6% и точностью 85,7%. Комбинированная модель определения HER2-статуса ($AUC=0,938$) с включением показателей времени поступления контраста (AT), скорости снижения контрастного усиления (DS), быстрого wash-in и быстрого wash-out продемонстрировала чувствительность – 100,0%, специфичность – 87,6%, точность – 88,6%. Диагностическая информативность методики при оценке степени злокачественности опухоли оказалась ограниченной ($AUC=0,689$; чувствительность – 80,6%, специфичность – 58,2%).

9. Отдельные перфузионные характеристики первичной опухоли, прежде всего тип вымывания УЗКП, являются значимыми предикторами метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов при РМЖ: медленный wash-out коррелирует с повышенным риском выявления метастазов (специфичность – 100%, отношение шансов 6,87). Комбинированная модель на основе показателей DS, PI, wash-in и wash-out первичной опухоли демонстрирует высокую дискриминационную способность для прогнозирования статуса аксиллярных лимфатических узлов: чувствительность – 69,9%, специфичность – 88,2%, AUC 0,834; для клинически значимых метастазов показатели чувствительности и специфичности составили 83,3% и 80,0% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с первично-операбельным РМЖ стадий cT1–3N0 при планировании хирургического лечения необходимо принимать во внимание риск скрытого аксиллярного метастазирования (cN0→pN+), составляющий в среднем 22,1% при операции up-front и 11,9% при хирургическом вмешательстве после НАХТ. Биопсия сигнального лимфатического узла (регионарная хирургия или проведение МИ-БСЛУ) должна выполняться в обязательном порядке всем пациенткам с клинически негативным аксиллярным статусом вне зависимости от результатов предоперационного клинического и ультразвукового исследования.
2. Пациентки с люминальным В HER2-негативным подтипом РМЖ должны быть выделены в отдельную группу повышенного риска аксиллярного рестадирования (частота конверсии до 27,5%). При планировании хирургической тактики у данной категории пациенток следует предусматривать расширение объема аксиллярной хирургии и удаления большего количества СЛУ при проведении БСЛУ, а также индивидуально подходить к вопросу деэскалации аксиллярной хирургии.
3. У пациенток с люминальным В HER2-негативным подтипом и cT2N0 целесообразно рассмотреть возможность проведения НАХТ не только для уменьшения размера первичной опухоли, но и для эрадикации субклинических аксиллярных метастазов. Несмотря на менее выраженное снижение частоты конверсии с 27,5% до 20,6% при данном подтипе после НАХТ (в сравнении с ТНР МЖ и HER2-позитивными подтипами) выявлена потенциальная польза этой стратегии.
4. Методика КУЗИ с интрадермальным введением УЗКП может применяться в качестве альтернативы радиоизотопной трассировке при детекции, маркировке СЛУ и проведения МИ-БСЛУ у пациенток не зависимо от проведенного

дооперационного лечения. Комбинированное использование КУЗИ и радиоизотопного метода (двойная трассировка) позволяет достичь частоты детекции 96,7% (95% ДИ 93,3–98,4%) и обеспечивает максимальную конкордантность результатов.

5. В учреждениях, не располагающих радиоизотопными лабораториями, методика КУЗИ с применением УЗКП может рассматриваться как самостоятельный метод трассировки при БСЛУ, обеспечивающий сопоставимую эффективность по критерию non-inferiority (разница в частоте детекции +4,7% (95%ДИ 0,4–10,0%).

6. При проведении предоперационной ультразвуковой оценки регионарных ЛУ измерение толщины кортекса следует рассматривать как обязательный элемент протокола, т.к. данный параметр является наиболее информативным предиктором метастатического поражения (AUC 0,86, оптимальный порог $\geq 2,8$ мм, NPV 93,0%). При значении данного параметра $\geq 2,8$ мм рекомендуется проведение верификации под ультразвуковой навигацией.

7. При проведении КУЗИ с оценкой перфузии первичной опухоли молочной железы в предоперационном периоде рекомендуется анализировать тип вымывания контрастного препарата (wash-out): выявление медленного wash-out является высокоспецифичным признаком риска выявления лимфогенного метастазирования. Комбинированная оценка перфузионных параметров (DS, PI, wash-in, wash-out) позволяет повысить точность предоперационного прогнозирования аксиллярного статуса.

8. Выявление III–VI паттернов контрастирования сигнального лимфатического узла по разработанной классификации (гетерогенное, периферическое, частичное или полное отсутствие контрастирования) следует расценивать как предиктор

метастатического поражения и рассматривать для выполнения верификации на диагностическом этапе в рамках методики МИ-БСЛУ.

9. У пациенток после НАХТ с клинически негативными аксиллярными лимфатическими узлами, биопсия сигнального лимфатического узла должна выполняться после завершения системного лечения. Учитывая снижение частоты детекции сигнального лимфатического узла методикой КУЗИ у пациенток данной группы (91,0%, при up-front операции – 97,0%) рекомендуется рассматривать применение комбинированных схем введения УЗКП (интрадермально и перитуморально, внутривенно) или использование гибридного способа трассировки (УЗКП+РФП) для повышения эффективности и точности идентификации сигнального лимфатического узла.

10. Внедрение и проведение методики КУЗИ для детекции, маркировки, оценки параметров контрастирования и проведения МИ-БСЛУ целесообразно проводить в специализированных отделениях, занимающихся хирургическим лечением рака молочной железы, при наличии соответствующего ультразвукового оборудования и квалифицированных специалистов ультразвуковой диагностики. Стандартизация протоколов исследования и применения разработанной шестиуровневой классификации паттернов контрастирования обеспечивает высокую межнаблюдательную воспроизводимость результатов ($\kappa = 0,95$) и может служить основой для формирования мультицентровых клинических исследований.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – аксиллярная лимфодиссекция
 БСЛУ – биопсия сигнального лимфатического узла
 ИГХ – иммуногистохимическое исследование
 ИОК- изолированные опухолевые клетки
 КУЗИ – контраст-усиленное ультразвуковое исследование
 ЛУ – лимфатический узел / лимфатические узлы
 МИ-БСЛУ – мини-инвазивная биопсия сигнального лимфатического узла
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НАХТ – неоадьювантная химиотерапия
 неСЛУ – несигнальный лимфатический узел/ лимфатические узлы
 ОСО – органосохраняющие операции
 РМЖ – рак молочной железы.
 РФП – радиофармпрепарат
 СЛУ – сигнальный лимфатический узел / узлы
 ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
 ТБ – трепан-биопсия
 ТН РМЖ – трижды-негативный рак молочной железы
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УЗКП – ультразвуковой контрастный препарат
 УО – узловое образование
 ЦДК – цветное доплеровское картирование
 ACOSOG – кооперативная онкологическая группа хирургов США
 AS – восходящий наклон кривой, показатель нарастания сигнала (Ascending Slope)
 ASCO – Американское общество клинической онкологии
 AT – время начала контрастирования (Arrival Time)
 AUC – площадь под ROC-кривой
 BCRL – лимфедема верхней конечности, связанная с лечением рака молочной железы
 BI – базовая интенсивность сигнала (Base Intensity)
 BI-RADS – система стандартизированного описания изменений молочной железы
 BOOG – нидерландская группа по изучению рака молочной железы
 BRCA1/2 – гены предрасположенности к раку молочной железы и яичников

CIRSE – Европейское общество кардиоваскулярной и интервенционной радиологии

DLRN – радиомическая номограмма глубокого обучения

DS – нисходящий наклон кривой, показатель снижения сигнала (Descending Slope)

EFSUMB – Европейская федерация обществ ультразвука в медицине и биологии

EORTC – Европейская организация по исследованию и лечению рака

ESMO – Европейское общество медицинской онкологии

FISH – флуоресцентная гибридизация in situ

FT – время снижения сигнала, фаза вымывания контраста (Fall Time)

GOF – показатель качества аппроксимации кривой (Goodness of Fit)

HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа

HR – гормональные рецепторы

IBCSG – Международная группа по изучению рака молочной железы

ICG – индоцианин зеленый (indocyanine green)

Ki-67 – индекс пролиферативной активности Ki-67

LN-RADS – система стандартизированного описания лимфатических узлов

MSKCC – онкологический центр Memorial Sloan Kettering Cancer Center; также номограмма MSKCC

NCCN – Национальная комплексная онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network)

NGS – next generation sequencing, секвенирование нового поколения (высокопроизводительное секвенирование)

NodeRADS – система стандартизированного лучевого описания лимфатических узлов

NPV – отрицательная прогностическая ценность (Negative Predictive Value)

NSABP – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – Национальный хирургический адъювантный проект по раку молочной железы и кишечника

pCR – полный патоморфологический регресс

PI – пиковая интенсивность сигнала (Peak Intensity)

PKI – пиковая интенсивность контрастирования

PPV – положительная прогностическая ценность (Positive Predictive Value)

R.US Lymph Node-RADS – российская система стандартизированного описания лимфатических узлов при ультразвуковом исследовании

RCB – индекс остаточной опухолевой нагрузки

RCR – система категорий описания лимфатических узлов Королевского колледжа радиологов

ROC – характеристическая кривая «чувствительность-специфичность»

ROI – область интереса

RT – время нарастания контрастирования (Rise Time)

RUSSCO – Российское общество клинической онкологии

SMI – технология визуализации микрососудистого русла – Superb Microvascular Imaging

SR – отношение наклонов кривой (Slope Ratio)

SWE – эластография сдвиговой волной

TAD – таргетная аксиллярная диссекция

TIC – кривая «время-интенсивность» – time-intensity curve

TNM – международная классификация злокачественных опухолей TNM

TTP – время достижения пика контрастирования (Time To Peak)

UICC – Международный противораковый союз

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

wash-in – фаза нарастания контрастирования

wash-out – фаза вымывания / снижения контрастирования

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллоева, Ш.Ш. Результаты таргетной лимфаденэктомии у больных раком молочной железы T1–3N1M0 после неoadъювантной системной терапии / Ш.Ш. Абдуллоева, А.Д. Каприн, А.Д. Зикиряходжаев [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2025. – Т. 12, № 1. – С. 8–25. – DOI: 10.17709/2410-1893-2025-12-1-1.
2. Беликова, А.М. Анализ заболеваемости населения Российской Федерации раком молочной железы / А.М. Беликова // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, прил. 2. – С. 24–28.
3. Божок, А.А. Диагностическая ценность флюоресцентной лимфографии для биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы: обобщающий опыт нескольких специализированных центров / А.А. Божок, А.Д. Закиряходжаев, Г.Е. Кветенадзе [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № 10. – С. 49–61. – DOI: 10.17116/hirurgia202410149.
4. Букин, Э.М. Управление рисками при операциях на лимфатическом аппарате у пациентов маммологического профиля / Э.М. Букин, В.Н. Малащенко, В.В. Рыбачков [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2025. – Т. 15, № 3. – С. 220–227. – DOI: 10.24060/2076-3093-2025-15-3-220-227.
5. Бусько, Е.А. Паттерны контрастного ультразвукового исследования молочной железы / Е.А. Бусько // Радиология – практика. – 2017. – № 4 (64). – С. 6–17.
6. Бузулуков, Ю.П. Сравнение прототипа отечественного препарата для ультразвуковых исследований с контрастным усилением с препаратом «Соновью» (Швейцария) [Электронный ресурс] / Ю.П. Бузулуков, А.В. Борсуков, Н.С. Марченкова, Д.Ю. Шестакова // Acta medica Eurasica. – 2026. – № 1. – С. 14–26. – DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-14-26.

7. Бусько, Е.А. Эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с применением компрессионной эластографии в ранней диагностике образований молочной железы / Е.А. Бусько, В.В. Семиглазов, А.В. Мищенко [и др.] // Диагностическая радиология и радиотерапия. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 6–13. – DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-6-13.
8. Ващенко, Л.Н. Внутриопухолевая гетерогенность амплификации в HER2/неу-положительных молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы / Л.Н. Ващенко, Л.Э. Завалишина, И.А. Павленко, П.Е. Повилайтите // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 5. – С. 134–140. – DOI: 10.15372/SSMJ20190516.
9. Возгомент, О.В. Многоцентровое исследование по определению значимости ультразвуковых критериев для стандартизации оценки риска злокачественности поверхностных лимфатических узлов / О.В. Возгомент, А.Г. Надточий, Е.П. Фисенко [и др.] // Хирургия и онкология. – 2025. – Т. 15, № 3. – С. 36–45. – DOI: 10.17650/2949-5857-2025-15-3-36-45.
10. Волкова, Ю.И. Диагностика сторожевого лимфатического узла при проведении неoadъювантной химиотерапии / Ю.И. Волкова, А.Д. Зикиряходжаев, Н.Н. Волченко [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – Т. 10, № 6. – С. 100–105. – DOI: 10.17116/onkolog202110061100.
11. Вторушин, С.В. Определение HER2-статуса карцином различных локализаций / С.В. Вторушин, Н.В. Крахмаль, Л.Э. Завалишина [и др.] // Архив патологии. – 2023. – Т. 85, № 6. – С. 31–46. – DOI: 10.17116/patol20238506131.
12. Гажонова, В.Е. Инновационные подходы в диагностике очаговых образований молочной железы категории BI-RADS 3–4: роль и перспективы интеграции ультразвукового исследования с контрастированием и эластографией / В.Е. Гажонова, А.В. Зубарев, И.З. Пулатова // Российский

- электронный журнал лучевой диагностики. – 2025. – Т. 15, № 1. – С. 107–118. – DOI: 10.21569/2222-7415-2025-15-1-107-118.
13. Злокачественные новообразования в России в 2024 году: статистический сборник / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2025. – 194 с.
 14. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных раком молочной железы: клинические рекомендации / Российское общество онкомаммологов (РООМ). – М.: АБВ пресс, 2023. – 252 с.
 15. Емельянов, А.С. Хирургическое стадирование рака молочной железы с оценкой состояния аксиллярной области у пациенток категории cN, перешедших в категорию ycN0 после неоадьювантной терапии / А.С. Емельянов, П.В. Криворотько, Е.К. Жильцова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 3. – С. 322–332. – DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332.
 16. Казарян, Л.П. Результаты оценки частоты поражения регионарных лимфатических узлов у больных ранним раком молочной железы прогностически неблагоприятного молекулярно-биологического типа / Л.П. Казарян, А.Д. Зикиряходжаев, М.В. Мошурова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2025. – № 7. – С. 11–15. – DOI: 10.17116/hirurgia202507111.
 17. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» (версия 2024) / Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). – Ч. 1.2: Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3s2. – С. 82–101. – URL: https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-01.pdf.
 18. Ковалева, Е.В. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому / Е.В. Ковалева, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова [и др.] // Злокачественные

- опухоли. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 37–44. – DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-37-44.
19. Колядина, И.В. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы / И.В. Колядина, Т.Ю. Данзанова, С.В. Хохлова [и др.] // Современная онкология. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 46–52. – DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200018.
 20. Кондрашкин, И.Е. Метастазирование в регионарные лимфоузлы при раке молочной железы: современные представления о методах выявления / И.Е. Кондрашкин, В.Э. Федоров, В.Ю. Барсуков [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 149–159. – DOI: 10.24060/2076-3093-2025-15-2-149-159.
 21. Криворотько, П.В. Метод определения сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы с помощью радиоизотопной и/или флуоресцентной методик : учеб. пособие / П.В. Криворотько, С.Н. Новиков, Т.Т. Табагуа [и др.]. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020. – 40 с.
 22. Криворотько, П.В. Оценка безопасности биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов раком молочной железы с клинически не пораженными подмышечными лимфоузлами / П.В. Криворотько, Т.Т. Табагуа, С.Н. Новиков [и др.] // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 3. – С. 516–525. – DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-516-525.
 23. Курбанова, М.Г. Возможности деэскалации хирургии аксиллярных лимфоузлов у больных раком молочной железы после неoadъювантной химиотерапии (научный обзор) / М.Г. Курбанова, М.А. Моногарова, А.О. Дамения [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2023. – № 2 (87). – С. 55–60. – DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_55.

24. Макимбетов, Э.К. Эпидемиология рака в мире / Э.К. Макимбетов, Р.И. Салихар, А.М. Туманбаев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. – DOI: 10.17513/spno.29718.
25. Медведева, А.А. Особенности радионуклидной диагностики сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с помощью нового отечественного радиофармпрепарата на основе оксида алюминия, меченного ^{99m}Tc / А.А. Медведева, В.И. Чернов, Р.В. Зельчан [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 74–79. – DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-74-79.
26. Мерабишвили, В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование на уровне федерального округа) / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 3. – С. 311–323.
27. Мерабишвили, В.М. Возрастные особенности распространенности, ранней диагностики и выживаемости больных раком молочной железы (клинико-популяционное исследование) / В.М. Мерабишвили, В.Ф. Семиглазов, Е.А. Бусько // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 3. – С. 450–459. – DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-450-459.
28. Мнихович, М.В. Лимфангиоархитектоника подареолярного сплетения Саппея и лимфогенное метастазирование рака молочной железы / М.В. Мнихович, И.А. Ширипенко, Л.М. Ерофеева и др. // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 4. – С. 768–777. – DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-768-777.
29. Морозов, А.М. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы: обзор литературы с клиническими примерами / А.М. Морозов, Д.А. Максимов, Е.В. Шепель [и др.] // Eurasian Journal of Oncology. – 2025. – Т. 13, № 1. – DOI: 10.34883/PI.2025.13.1.024.

30. Овчинникова, И.В. Превентивное наложение лимфовенозных анастомозов в подмышечной области одномоментно с лимфатической диссекцией при лечении рака молочной железы для профилактики лимфедемы верхней конечности (методика LYMPHA) / И.В. Овчинникова, А.М. Гимранов, Г.Р. Тазиева и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № 2-2. – С. 42-47.
31. Петровский, А.В. Выбор оптимального варианта разметки метастатических лимфатических узлов у больных раком молочной железы / А.В. Петровский, А.И. Солощенко, Д.А. Рябчиков // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 11–16. – DOI: 10.18725/1994-4098.13.1.11.
32. Портной, С.М. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы cT1–4N0M0: высокие диагностические возможности / С.М. Портной, А.В. Кузнецов, Н.М. Шакирова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 243–249.
33. Столяров, С.А. Оптимизация прогноза послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы / С.А. Столяров, Л.А. Трусова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2025. – Т. 18, № 2. – С. 52–59. – DOI: 10.35266/2949-3447-2025-2-7.
34. Сыч, Ю.П. Оценка межэкспертной согласованности мнений врачей ультразвуковой диагностики при использовании Российской классификации ультразвуковых характеристик лимфатических узлов LN-RADS / Ю.П. Сыч, Е.П. Фисенко, А.Н. Катрич, М.Н. Буланов // Медицинская визуализация. – 2026. – Т. 30, № 1. – С. 61–67. – DOI: 10.24835/1607-0763-1569.
35. Табагуа, Т.Т. Биопсия сигнальных лимфатических узлов у пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами после неoadьювантной терапии: сравнение отдаленных результатов при выполнении биопсии

- сигнальных лимфатических узлов и при аксиллярной лимфаденэктомии при усN0-статусе / Т.Т. Табагуа, П.В. Криворотько, Н.С. Амиров [и др.] // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 3. – С. 476–488. – DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2315.
36. Табагуа, Т.Т. Роль обратного лимфогенного картирования при проведении процедуры биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы / Т.Т. Табагуа, В.Е. Левченко, В.В. Мортада и др. // Вопр. онкол. – 2024. – Т. 70, № 3. – С. 499–505. – DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-499-505.
37. Фисенко, Е.П. Возможна ли ультразвуковая классификация Node-RADS? / Е.П. Фисенко // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2024. – № 1. – С. 113–120. – DOI: 10.24835/1607-0771-078.
38. Фисенко, Е.П. Обоснование создания новой классификации оценки поверхностных лимфатических узлов US NODE-RADS (русская версия) по данным ультразвукового исследования: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине / Е.П. Фисенко, Г.Ф. Аллахвердиева, Т.Ю. Данзанова [и др.] // Хирургия и онкология. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 11–17.
39. Фисенко, Е.П. Стандартизация протокола ультразвукового исследования поверхностных лимфатических узлов. Консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) / Е.П. Фисенко, Г.Ф. Аллахвердиева, М.Н. Буланов [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2024. – № 4. – С. 115–131. – DOI: 10.24835/1607-0771-294.
40. Фисенко, Е.П. Проект классификации ультразвуковых изменений поверхностных лимфатических узлов (R.US Lymph Node-RADS / R-US-Lymph-RADS) / Е.П. Фисенко и соавт. – М. : РАСУДМ.

41. Хакимова, Г.Г. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы с cN0-pN0 с и без выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла / Г.Г. Хакимова, И.В. Решетов, А.Д. Зикиряходжаев, Ш.Г. Хакимова // Вопросы онкологии. – 2026. – Т. 72, № 1. – С. OF-2377. – DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2377.
42. Шомова, М.В. Возможности применения отечественных разработок для оценки поражения сигнального лимфатического узла при раке молочной железы / М.В. Шомова, Е.П. Куликов, А.Н. Демко [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 39–51. – DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-39-51.
43. Adrover, J.M. Neutrophils drive vascular occlusion, tumour necrosis and metastasis / J.M. Adrover, X. Han, L. Sun et al. // Nature. – 2025. – Vol. 645, № 8080. – P. 484–495. – DOI: 10.1038/s41586-025-09278-3.
44. Afzal, S. Preoperative ultrasound-guided core biopsy of axillary nodes for staging of clinically negative axilla in breast cancer patients: a pilot study / S. Afzal, I. Masroor, A. Munir et al. // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 1. – Art. e6718. – DOI: 10.7759/cureus.6718.
45. Akrida, I. An updated review on the emerging role of indocyanine green (ICG) as a sentinel lymph node tracer in breast cancer / I. Akrida, N.V. Michalopoulos, M. Lagadinou et al. // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, № 24. – P. 5755. – DOI: 10.3390/cancers15245755.
46. Alam, F. Accuracy of sonographic findings in the differentiation of benign and metastatic cervical lymph nodes / F. Alam, K. Naito, J. Horiguchi, T. Fukutomi, T. Tajiri // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2018. – Vol. 37, № 10. – P. 2363–2375.
47. Almstedt, K. Discordance of HER2-Low between primary tumors and matched distant metastases in breast cancer / K. Almstedt, L. Krauthauser, F. Kappenberg et al. // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, № 5. – P. 1413. – DOI: 10.3390/cancers15051413.

48. Alors-Ruiz, J. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cN0 breast cancer: impact of HER2 positive status on survival / J. Alors-Ruiz, S. Sanz-Viedma, F.J. Fernández-García, F. Sendra-Portero // *Eur. J. Breast Health*. – 2024. – Vol. 20, № 2. – P. 94–101. – DOI: 10.4274/ejbh.galenos.2024.2023-11-3.
49. Alvarez, S. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer patients / S. Alvarez, E. Añorbe, P. Alcorta, F. López, I. Alonso, J. Cortés // *AJR American Journal of Roentgenology*. – 2006. – Vol. 186, № 5. – P. 1342–1348.
50. Arafah, M. HER2/neu immunostaining in invasive breast cancer: analysis of false positive factors / M. Arafah, H.K. Kfoury, S.N. Zaidi // *Oman Med. J.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 261–263. – DOI: 10.5001/omj.2010.78.
51. Ashikaga, T. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection / T. Ashikaga, D.N. Krag, S.R. Land et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 102, № 2. – P. 111–118. – DOI: 10.1002/jso.21535.
52. Ashraf, A. Predicting axillary lymph node metastasis from kinetic statistics of DCE-MRI breast images / A. Ashraf, L. Lin, S. Gavenonis et al. // *Progress in Biomedical Optics and Imaging – Proceedings of SPIE*. – 2012. – Vol. 8315. – P. 75. – DOI: 10.1117/12.911576.
53. Balasubramanian, I. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis / I. Balasubramanian, C.A. Fleming, M.A. Corrigan et al. // *Br. J. Surg.* – 2018. – Vol. 105, № 10. – P. 1244–1253. – DOI: 10.1002/bjs.10920.
54. Bi, X. Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram for predicting non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast-cancer patients / X. Bi, Y. Wang, M. Li et al. // *Onco Targets Ther.* – 2015. – Vol. 8. – P. 487–493. – DOI: 10.2147/OTT.S78903.

55. Boca Bene, I. Contrast enhanced ultrasonography in the diagnosis and treatment modulation of breast cancer / I. Boca Bene, S.M. Dudea, A.I. Ciurea // J. Pers. Med. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 81. – DOI: 10.3390/jpm11020081.
56. Boileau, J.F. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study / J.F. Boileau, B. Poirier, M. Basik et al. // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 258–264. – DOI: 10.1200/JCO.2014.55.7827.
57. Bostanci, M.E. The relationship between Ki-67 index and axillary lymph node metastasis in breast carcinoma / M.E. Bostanci, M.C. Mollaoglu, K. Karadayi // Ann. Med. Res. – 2020. – Vol. 27, № 7. – P. 1956–1960.
58. Boughey, J.C. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 Alliance clinical trial / J.C. Boughey, V.J. Suman, E.A. Mittendorf et al. // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 14. – P. 1455–1461. – DOI: 10.1001/jama.2013.278932.
59. Brahma, B. Supermicrosurgery lymphaticovenous and lymphaticolymphatic anastomosis: technical detail and short-term follow-up for immediate lymphatic reconstruction in breast cancer treatment-related lymphedema prevention / B. Brahma, T. Yamamoto, S.S. Panigoro et al. // J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord. – 2024. – Vol. 12, № 4. – P. 101863. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2024.101863.
60. Brown, A.S. Histologic changes associated with false-negative sentinel lymph nodes after preoperative chemotherapy in patients with confirmed lymph node-positive breast cancer before treatment / A.S. Brown, K.K. Hunt, J. Shen et al. // Cancer. – 2010. – Vol. 116, № 12. – P. 2878–2883. – DOI: 10.1002/cncr.25066.
61. Bujor, I.S. Evaluation of vascular proliferation in molecular subtypes of breast cancer / I.S. Bujor, A. Cioca, R.A. Ceașu et al. // In Vivo. – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 79–83. – DOI: 10.21873/invivo.11207.
62. Burns, P.N. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images – concordance of US scans with CT scans and MR images / P.N. Burns,

- S.R. Wilson // Radiology. – 2007. – Vol. 242, № 1. – P. 162–174. – DOI: 10.1148/radiol.2421051006.
63. Buonomo, O.C. Contrast-enhanced ultrasound using intradermal microbubble sulfur hexafluoride for identification of sentinel lymph nodes during breast cancer surgery: a clinical trial / O.C. Buonomo, M. Materazzo, M. Pellicciaro et al. // Anticancer Res. – 2023. – Vol. 43, № 2. – P. 557–567. – DOI: 10.21873/anticancerres.16192.
64. Busilacchi, P. Has Color Doppler a role in the evaluation of mammary lesions? / P. Busilacchi, F. Draghi, L. Preda, C. Ferranti // Journal of Ultrasound. – 2012. – Vol. 15, № 2. – P. 93–98.
65. Byeon, J. Risk of lymphedema after sentinel node biopsy in patients with breast cancer / J. Byeon, E. Kang, J.J. Jung et al. // J. Breast Cancer. – 2024. – Vol. 27, № 5. – P. 323–333. – DOI: 10.4048/jbc.2024.0180.
66. Bustreo, S. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up / S. Bustreo, S. Osella-Abate, P. Cassoni et al. // Breast Cancer Res. Treat. – 2016. – Vol. 157. – P. 363–371. – DOI: 10.1007/s10549-016-3817-9.
67. Buzatto, B. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration cytology in axillary staging of breast cancer: impact on nodal burden / B. Buzatto et al. // World J. Surg. Oncol. – 2021. – Vol. 19. – P. 292. – DOI: 10.1186/s12957-021-02391-3.
68. Cabanas, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma / R.M. Cabanas // Cancer. – 1977. – Vol. 39, № 2. – P. 456–466. – DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::AID-CNCR2820390214>3.0.CO;2-I.
69. Canavese, G. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial / G. Canavese, A. Catturich, C. Vecchio et al. // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 1001–1007. – DOI: 10.1093/annonc/mdn746.

70. Carmeliet, P. Angiogenesis in cancer and other diseases / P. Carmeliet, R.K. Jain // *Nature*. – 2000. – Vol. 407, № 6801. – P. 249–257. – DOI: 10.1038/35025220.
71. Carter, C.L. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases / C.L. Carter, C. Allen, D.E. Henson // *Cancer*. – 1989. – Vol. 63, № 1. – P. 181–187. – DOI: 10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::AID-CNCR2820630129>3.0.CO;2-H.
72. Carvalho, E. Molecular subtypes and mechanisms of breast cancer – precision medicine approaches for targeted therapies / E. Carvalho, S. Canberk, F. Schmitt, N. Vale // *Cancers (Basel)*. – 2025. – Vol. 17, № 7. – P. 1102. – DOI: 10.3390/cancers17071102.
73. Caudle, A.S. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection / A.S. Caudle, W.T. Yang, S. Krishnamurthy et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 10. – P. 1072–1078. – DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0094.
74. Chae, E.Y. Added value of the vascular index on superb microvascular imaging for the evaluation of breast masses: comparison with grayscale ultrasound / E.Y. Chae, G.Y. Yoon, J.H. Cha et al. // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2021. – Vol. 40, № 4. – P. 715–723.
75. Chandola, S. Imaging features of breast cancer subtypes on contrast enhanced ultrasound: a feasibility study / S. Chandola, E. Dhamija, S.B. Paul et al. // *Ecancermedicalscience*. – 2023. – Vol. 17. – P. 1619. – DOI: 10.3332/ecancer.2023.1619.
76. Chang, W. Role of elastography in axillary examination of patients with breast cancer / W. Chang, W. Jia, J. Shi et al. // *J. Ultrasound Med.* – 2018. – DOI: 10.1002/jum.14538.

- 77.Changsri, C. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery / C. Changsri, S. Prakash, L. Sandweiss, S. Bose // Breast J. – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 392–397.
- 78.Cheang, M.C. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer / M.C. Cheang, S.K. Chia, D. Voduc et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101, № 10. – P. 736–750. – DOI: 10.1093/jnci/djp082.
- 79.Chen, P. Dynamic contrast-enhanced MRI features and apparent diffusion coefficient value of HER2 positive/HR negative breast carcinoma / P. Chen, S. Zhao, W. Guo, G. Shao // Quant. Imaging Med. Surg. – 2023. – Vol. 13, № 8. – P. 4816–4825. – DOI: 10.21037/qims-22-1318.
- 80.Chen, Q. Classification of breast cancer molecular subtypes based on contrast-enhanced ultrasound and superb microvascular imaging using machine learning approach / Q. Chen, M. Hu, F. Bao et al. // Gland Surg. – 2025. – Vol. 14, № 9. – P. 1728–1743. – DOI: 10.21037/gs-2025-220.
- 81.Chen, Y. Factors influencing the performance of a diagnostic model including contrast-enhanced ultrasound in 1023 breast lesions: comparison with histopathology / Y. Chen, L. Tang, Z. Du et al. // Ann. Transl. Med. – 2019. – Vol. 7, № 23. – Art. 647.
82. Chicken, D.W. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification / D.W. Chicken, A. Mansouri, M.R.S. Keshtgar et al. // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2007. – Vol. 89, № 3. – P. W14–W16.
- 83.Cho, N. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results / N. Cho, W.K. Moon, W. Han et al. // AJR Am. J. Roentgenol. – 2009. – Vol. 193, № 6. – P. 1731–1737. – DOI: 10.2214/AJR.09.3122.
- 84.Choi, Y.J. High-resolution ultrasonographic features of axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer / Y.J. Choi, E.Y. Ko, B.-K. Han et al. // Breast. – 2009. – Vol. 18, № 2. – P. 119–122.

85. Chudobiński, C. Lymph Node Reporting and Data System (LN-RADS) – retrospective evaluation for ultrasound classification of superficial lymph nodes / C. Chudobiński, K. Pasicz, M. Hanke et al. // *Cancers (Basel)*. – 2025. – Vol. 17, № 12. – P. 2030. – DOI: 10.3390/cancers17122030.
86. Cipolla, C. Axillary nodal burden in breast cancer patients with preoperative fine needle aspiration proven positive lymph nodes compared to those with positive sentinel nodes / C. Cipolla, M.R. Valerio, N. Grassi et al. // *In Vivo*. – 2020. – Vol. 34, № 2. – P. 729–734. – DOI: 10.21873/invivo.11831.
87. Collin, S.M. HER2 testing results, practices, and preferences among pathologists and oncologists in the US community setting: a mixed-methods study / S.M. Collin, C. Lam, S.T. Sredni et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2026. – Vol. 215. – P. 2. – DOI: 10.1007/s10549-025-07832-1.
88. Cosgrove, D. Imaging of perfusion using ultrasound / D. Cosgrove, N. Lassau // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2010. – Vol. 37, suppl. 1. – P. S65–S85. – DOI: 10.1007/s00259-010-1537-7.
89. Costaz, H. Omitting axillary lymph node dissection after positive sentinel lymph node in the post-Z0011 era: compliance with NCCN and ASCO clinical guidelines and Z0011 criteria in a large prospective cohort / H. Costaz, D. Boulle, A. Bertaut et al. // *Bull. Cancer*. – 2022. – Vol. 109, № 3. – P. 268–279. – DOI: 10.1016/j.bulcan.2021.09.018.
90. Cox, K. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound / K. Cox et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 39, № 7. – P. 760–765.
91. Cozzolino, I. The World Health Organization reporting system for lymph node, spleen, and thymus cytopathology: Part 1 – lymph node / I. Cozzolino, M. Ehinger, M. Calaminici et al. // *Acta Cytol.* – 2025. – DOI: 10.1159/000548199.

92. Crabb, S.J. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer / S.J. Crabb, M.C. Cheang, S. Leung et al. // *Clin. Breast Cancer*. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 249–256. – DOI: 10.3816/CBC.2008.n.028.
93. Cuamani-Mitznahuatl, G. Effectiveness of ultrasound in the detection of axillary metastasis in patients with breast cancer without clinical evidence of axillary disease: clinical impact / G. Cuamani-Mitznahuatl, H.I. Rocha-González, C.H. Flores-Balcázar et al. // *Rev. Senol. Patol. Mam.* – 2021. – Vol. 34, № 3. – P. 140–147. – DOI: 10.1016/j.senol.2020.07.007.
94. Cuccurullo, V. Role of nuclear sentinel lymph node mapping compared to new alternative imaging methods / V. Cuccurullo, M. Rapa, B. Catalfamo, G.L. Cascini // *J. Pers. Med.* – 2023. – Vol. 13, № 8. – P. 1219. – DOI: 10.3390/jpm13081219.
95. Cui, Q. Accuracy of CEUS-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a study review and meta-analysis / Q. Cui, L. Dai, J. Li, J. Xue // *World J. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 117. – DOI: 10.1186/s12957-020-01896-3.
96. De Coninck, C. Preoperative axillary lymph node staging by ultrasound guided cytology using a four level sonographic score / C. De Coninck, J.C. Noël, R. Boutemy, P. Simon // *BMC Med. Imaging*. – 2016. – Vol. 16. – Art. 13. – DOI: 10.1186/s12880-016-0116-1.
97. de Jong, N. Contrast harmonic imaging / N. de Jong, A. Bouakaz, P. Frinking // *Ultrasonics*. – 2002. – Vol. 40, № 1–8. – P. 567–573.
98. de Wild, S.R. De-escalation of axillary treatment in the event of a positive sentinel lymph node biopsy in cT1–2 N0 breast cancer treated with Neoadjuvant chemotherapy stectomy: nationwide registry study (BOOG 2013-07) / S.R. de Wild, L.M. van Roozendaal, J.H.W. de Wilt et al. // *Br. J. Surg.* – 2024. – Vol. 111, № 4. – P. ZNAE077. – DOI: 10.1093/bjs/znae077.

99. De'Silva, T. Preoperative identification and biopsy of sentinel lymph nodes using contrast-enhanced ultrasound: the Tunbridge Wells experience / T. De'Silva, M. Hashem, N. Wakeham et al. // *Breast Cancer Res.* – 2015. – Vol. 17, suppl. 1. – P. P5. – DOI: 10.1186/bcr3767.
100. Demers, M. NETosis: a new factor in tumor-associated thrombosis and cancer progression / M. Demers, D.D. Wagner // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2014. – Vol. 40, № 3. – P. 277–283.
101. Deng, H. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node in breast cancer under percutaneous contrast-enhanced ultrasound: an updated meta-analysis / H. Deng, J. Lei, L. Jin, H. Shi // *Thorac. Cancer.* – 2021. – Vol. 12, № 21. – P. 2849–2856. – DOI: 10.1111/1759-7714.14139.
102. Dent, R. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence / R. Dent, M. Trudeau, K.I. Pritchard et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, № 15, pt 1. – P. 4429–4434. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
103. Dietrich, C.F. Ultrasound contrast agents / C.F. Dietrich, M.A. Averkiou, J.-M. Correas et al. // *Endoscopic Ultrasound.* – 2016. – Vol. 5, № 6. – P. 355–362.
104. Dietrich, C.F. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2020 WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS / C.F. Dietrich, C.P. Nolsøe, R.G. Barr et al. // *Ultrasound Med. Biol.* – 2020. – Vol. 46, № 10. – P. 2579–2604. – DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030.
105. Dietrich, C.F. History of contrast enhanced ultrasound (CEUS) / C.F. Dietrich, C.P. Nolsøe, R.G. Barr et al. // *Med. Ultrason.* – 2024. – Vol. 26, № 4. – P. 405–416. – DOI: 10.11152/mu-4366.
106. Dihge, L. Predictors of lymph node metastasis in primary breast cancer – risk models for tailored axillary management: Ph.D. Thesis / L. Dihge. – Lund: Lund University, 2018.

107. Dihge, L. The accuracy of preoperative axillary nodal staging in primary breast cancer by ultrasound is modified by nodal metastatic load and tumor biology / L. Dihge, D.A. Grabau, R.W. Rasmussen et al. // *Acta Oncol. (Madr)*. – 2016. – Vol. 55. – P. 976–982.
108. Ding, J. Optimizing the peritumoral region size in radiomics analysis for sentinel lymph node status prediction in breast cancer / J. Ding, S. Chen, M. Serrano Sosa et al. // *Acad. Radiol.* – 2022. – Vol. 29, suppl. 1. – P. S223–S228. – DOI: 10.1016/j.acra.2020.10.015.
109. Dong, Y. Factors affecting preoperative sentinel lymph nodes contrast-enhanced ultrasound in breast cancer / Y. Dong, J. Liu, W. Jia et al. // *Quant. Imaging Med. Surg.* – 2025. – Vol. 15, № 9. – P. 8125–8136. – DOI: 10.21037/qims-2024-2879.
110. Dosani, M. pN0(i) and pN1mi breast cancer: treatment and outcomes in comparison with pN0 and pN1a in the modern era / M. Dosani, S.N. Hamilton, L. Gondara et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2022. – Vol. 113, № 4. – P. 805–815. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.03.029.
111. Dobruch-Sobczak, K. Multiparametric ultrasound assessment of axillary lymph nodes in patients with breast cancer / K. Dobruch-Sobczak, A. Szlenk, M. Gumowska et al. // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14. – Art. 23072. – DOI: 10.1038/s41598-024-73376-x.
112. Donker, M. 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 / M. Donker, G. van Tienhoven, M.E. Straver et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 1303–1310. – DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
113. Donker, M. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the

- MARI procedure / M. Donker, M.E. Straver, J. Wesseling et al. // *Ann. Surg.* – 2015. – Vol. 261, № 2. – P. 378–382. – DOI: 10.1097/SLA.0000000000000558.
114. Du, L.W. Adding contrast-enhanced ultrasound markers to conventional axillary ultrasound improves specificity for predicting axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer / L.W. Du, H.L. Liu, H.Y. Gong et al. // *Br. J. Radiol.* – 2021. – Vol. 94, № 1118. – P. 20200874. – DOI: 10.1259/bjr.20200874.
115. Du, R. Gradient perfusion features can effectively identify sentinel lymph node metastasis in early breast cancer / R. Du, R. Qian, R. Qin et al. // *BMC Cancer.* – 2025. – Vol. 26, № 1.–Art. 12 – DOI: 10.1186/s12885-025-15251-0.
116. Dutta, S. Low-cost fluorescein as an alternative to radio-colloid for sentinel lymph node biopsy: a prospective validation study in early breast cancer / S. Dutta, S. Chakraborty, A. Basu et al. // *World J. Surg.* – 2020. – Vol. 44, № 11. – P. 3726–3734.
117. Esen, G. Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes / G. Esen, B. Gurses, M.H. Yilmaz et al. // *Eur. Radiol.* – 2005. – Vol. 15, № 6. – P. 1215–1223.
118. Fairbairn, N. The role of hybrid SPECT/CT for lymphatic mapping in patients with melanoma / N. Fairbairn, C. Munson, Z.A. Khan, M. Butterworth // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2013. – Vol. 66, № 9. – P. 1248–1255. – DOI: 10.1016/j.bjps.2013.04.062.
119. Falck, A.K. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases: aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumours: results from a prospective randomised trial / A.K. Falck, M. Fernö, P.O. Bendahl, L. Rydén // *BMC Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – Art. 558.

120. Fan, Y. The application of contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node evaluation in breast cancer / Y. Fan, Y. Zhu, X. Qi et al. // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1201773. – DOI: 10.3389/fonc.2023.1201773.
121. Ferrara, N. Angiogenesis as a therapeutic target / N. Ferrara, R.S. Kerbel // *Nature.* – 2005. – Vol. 438, № 7070. – P. 967–974. – DOI: 10.1038/nature04483.
122. Filippiadis, D. The modified CIRSE classification system for complications in interventional radiology / D. Filippiadis, P.L. Pereira, K.A. Hausegger et al. // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2025. – Vol. 48, № 10. – P. 1234–1245. – DOI: 10.1007/s00270-025-04200-w.
123. Fisher, B. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation / B. Fisher, J.H. Jeong, S. Anderson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, № 8. – P. 567–575. – DOI: 10.1056/NEJMoa020128.
124. Freihat, O. Global burden and projections of breast cancer incidence and mortality to 2050: a comprehensive analysis of GLOBOCAN data / O. Freihat, D. Sipos, A. Kovacs // *Front. Public Health.* – 2025. – Vol. 13. – P. 1622954. – DOI: 10.3389/fpubh.2025.1622954.
125. Frinking, P.J.A. Three decades of ultrasound contrast agents: a review of the past, present and future improvements / P.J.A. Frinking, T. Segers, Y. Luan, F. Tranquart // *Ultrasound Med. Biol.* – 2020. – Vol. 46, № 12. – P. 3451–3470.
126. Fu, N. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound in breast lesions: what diagnostic models could be used for lesions of different sizes? / N. Fu, J. Li, B. Wang et al. // *Gland Surg.* – 2023. – Vol. 12, № 12. – P. 1654–1667. – DOI: 10.21037/gs-23-223.
127. Galati, F. Pregnancy-associated breast cancer: a diagnostic and therapeutic challenge / F. Galati, V. Magri, P.A. Arias-Cadena et al. // *Diagnostics.* – 2023. – Vol. 13, № 4. – P. 604. – DOI: 10.3390/diagnostics13040604.

128. Galimberti, V. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial / V. Galimberti, B.F. Cole, G. Viale et al. // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 1385–1393. – DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30380-2.
129. Gentile, M.S. Contouring guidelines for the axillary lymph nodes for the delivery of radiation therapy in breast cancer: evaluation of the RTOG breast cancer atlas / M.S. Gentile, A.A. Usman, E.I. Neuschler et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 93, № 2. – P. 257–265. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.002.
130. Gentilini, O.D. 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 / O.D. Gentilini, E. Botteri, C. Sangalli et al. // *JAMA Oncol.* – 2023. – Vol. 9, № 11. – P. 1557–1564. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3759.
131. Giammarile, F. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer / F. Giammarile, N. Alazraki, J.N. Aarsvold et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2013. – Vol. 40, № 12. – P. 1932–1947. – DOI: 10.1007/s00259-013-2544-2.
132. Giaquinto, A.N. Breast cancer statistics, 2022 / A.N. Giaquinto, H. Sung, K.D. Miller et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2022. – Vol. 72, № 6. – P. 524–541. – DOI: 10.3322/caac.21754.
133. Giuliano, A.E. 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 / A.E. Giuliano, K.V. Ballman, L. McCall et al. // *JAMA.* – 2017. – Vol. 318, № 10. – P. 918–926. – DOI: 10.1001/jama.2017.11470.

134. Glaeser, A. Heterogeneous responses of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy are common and depend on breast cancer subtype / A. Glaeser, H.P. Sinn, C. Garcia-Etienne et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 26, № 13. – P. 4381–4389. – DOI: 10.1245/s10434-019-07915-6.
135. Goonawardena, J. Use of indocyanine green fluorescence compared to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: systematic review and meta-analysis / J. Goonawardena, C. Yong, M. Law // *Am. J. Surg.* – 2020. – Vol. 220, № 3. – P. 665–676. – DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.02.001.
136. Goyal, A. Current status of sentinel lymph node biopsy in solid malignancies / A. Goyal, R.E. Mansel // *World J. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 9. – DOI: 10.1186/1477-7819-2-9.
137. Gramiak, R. Ultrasound cardiography: contrast studies in anatomy and function / R. Gramiak, P.M. Shah, D.H. Kramer // *Radiology.* – 1969. – Vol. 92, № 5. – P. 939–948.
138. Grinda, T. Phenotypic discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort / T. Grinda, N. Joyon, A. Lusque et al. // *NPJ Breast Cancer.* – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 41. – DOI: 10.1038/s41523-021-00252-6.
139. Guo, Y. Correlation analysis between rim enhancement features of contrast-enhanced ultrasound and lymph node metastasis in breast cancer / Y. Guo, Q. Song, Q. Pan // *Am. J. Transl. Res.* – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 7193–7199.
140. Hansen, N.M. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer / N.M. Hansen, B. Grube, X. Ye et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 28. – P. 4679–4684. – DOI: 10.1200/JCO.2008.19.0686.
141. Hao, Y. Percutaneous Sonazoid-enhanced ultrasonography combined with in vitro verification for detection and characterization of sentinel lymph nodes in

- early breast cancer / Y. Hao, Y. Sun, Y. Lei et al. // *Eur. Radiol.* – 2021. – Vol. 31, № 8. – P. 5894–5901. – DOI: 10.1007/s00330-020-07639-2.
142. Harran, N. Radiation exposure to the surgeon during axillary sentinel lymph node biopsy : thesis for the degree of Master of Medicine / N. Harran. – Johannesburg : University of the Witwatersrand, 2014. – 75 p.
143. Hayes, S.C. Breast cancer-related arm lymphoedema: a critical unmet need / S.C. Hayes, M. Bernas, M.L. Plinsinga et al. // *EClinicalMedicine.* – 2024. – Vol. 75. – Art. 102762. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102762.
144. He, Z.Y. Breast cancer subtype is associated with axillary lymph node metastasis: a retrospective cohort study / Z.Y. He, S.G. Wu, Q. Yang et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 48. – Art. e2213.
145. Hessman, C.J. Comparative validation of online nomograms for predicting nonsentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer / C.J. Hessman, A.M. Naik, N.M. Kearney et al. // *Arch. Surg.* – 2011. – Vol. 146, № 9. – P. 1035–1040. – DOI: 10.1001/archsurg.2011.201.
146. Holli-Helenius, K. MRI texture analysis in differentiating luminal A and luminal B breast cancer molecular subtypes / K. Holli-Helenius, E. Salminen, I. Rinta-Kiikka et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 12. – Art. e0183996.
147. Holm-Rasmussen, E.V. Reduced risk of axillary lymphatic spread in triple-negative breast cancer / E.V. Holm-Rasmussen, M.B. Jensen, E. Balslev et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2015. – Vol. 149, № 1. – P. 229–236. – DOI: 10.1007/s10549-014-3225-y.
148. Houssami, N. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla / N. Houssami, S. Ciatto, R.M. Turner et al. // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 254, № 2. – P. 243–251. – DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821f1564.
149. Houpeau, J.L. Sentinel lymph node identification using superparamagnetic iron oxide particles versus radioisotope: the French Sentimag feasibility trial / J.L.

- Houpeau, M.P. Chauvet, F. Guillemain et al. // J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 113, № 5. – P. 501–507. – DOI: 10.1002/jso.24164.
150. Huang, H. The value of contrast-enhanced ultrasound features in predicting HER2 positive and Ki67 high expression in invasive breast cancer of no special type / H. Huang, X. Huang // Current Research in Medical Sciences. – 2023. – Vol. 2, № 2. – P. 1–8.
 151. Huang, C. The value of the improved percutaneous and intravenous contrast-enhanced ultrasound diagnostic classification in sentinel lymph nodes of breast cancer / C. Huang, J. Luo, Z. Shan et al. // Quant. Imaging Med. Surg. – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. 2391–2404. – DOI: 10.21037/qims-23-1210.
 152. Huang, T. Sentinel lymph node biopsy omission in early-stage breast cancer: current evidence and clinical practice / T. Huang, W. Wang, X. Sun // Front. Oncol. – 2025. – Vol. 15. – P. 1598730. – DOI: 10.3389/fonc.2025.1598730.
 153. Huang, Y. Accuracy and utility of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis / Y. Huang, S. Zheng, Y. Lin // Comput. Intell. Neurosci. – 2022. – 2022. – Art. 3307627. – DOI: 10.1155/2022/3307627.
 154. Huang, X. Diagnostic performance of quantitative and qualitative elastography for axillary lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis / X. Huang et al. // Front. Oncol. – 2020. – Vol. 10. – P. 552177. – DOI: 10.3389/fonc.2020.552177.
 155. Ito, T. Current status and future perspectives of contrast-enhanced ultrasound diagnosis of breast lesions / T. Ito, H. Manabe, M. Kubota, Y. Komoike // J. Med. Ultrason. (2001). – 2024. – Vol. 51, № 4. – P. 611–625. – DOI: 10.1007/s10396-024-01486-0.
 156. Jia, C. Value of an expanded range of lesions on contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of hypervascular breast masses / C. Jia, Q. Niu, L. Liu et al. // Gland Surg. – 2023. – Vol. 12, № 7. – P. 824–833.

157. Jung, E.M. Quantification of dynamic contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-cystic breast lesions using external perfusion software / E.M. Jung, F. Jung, C. Stroszczynski, I. Wiesinger // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 17677. – DOI: 10.1038/s41598-021-96137-6.
158. Kapetas, P. Quantitative multiparametric breast ultrasound: application of contrast-enhanced ultrasound and elastography leads to an improved differentiation of benign and malignant lesions / P. Kapetas, P. Clauser, R. Woitek et al. // *Invest. Radiol.* – 2019. – Vol. 54, № 5. – P. 257–264. – DOI: 10.1097/RLI.0000000000000543.
159. Karakatsanis, A. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc-99 and patent blue in the detection of sentinel node in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies / A. Karakatsanis, P.M. Christiansen, L. Fischer et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2016. – Vol. 157, № 2. – P. 281–294. – DOI: 10.1007/s10549-016-3809-9.
160. Karimzadeh, P. Quantification of angiogenic factors and their clinicopathological associations in breast cancer / P. Karimzadeh, Z. Faghih, N. Rahmani, F. Eghbali, M. Razmkhah // *Eur. Cytokine Netw.* – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 68–75.
161. Kaufman, P.A. Assessing the discordance rate between local and central HER2 testing in women with locally determined HER2-negative breast cancer / P.A. Kaufman, K.J. Bloom, H. Burris et al. // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120, № 17. – P. 2657–2664. – DOI: 10.1002/cncr.28710.
162. Kim, H.K. Association between number of retrieved sentinel lymph nodes and breast cancer-related lymphedema / H.K. Kim, Y.W. Ju, J.W. Lee et al. // *J. Breast Cancer.* – 2021. – Vol. 24, № 1. – P. 63–74. – DOI: 10.4048/jbc.2021.24.e9.
163. Kim, E.J. Feasibility of de-escalating axillary surgery in patients with clinical N2–3, pathological N0 breast cancer after neoadjuvant chemotherapy / E.J. Kim,

- T.K. Yoo, J. Kim et al. // *Sci. Rep.* – 2025. – Vol. 15. – Art. 11128. – DOI: 10.1038/s41598-024-84841-y.
164. Kim, J. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries / J. Kim, A. Harper, V. McCormack et al. // *Nat. Med.* – 2025. – Vol. 31, № 4. – P. 1154–1162. – DOI: 10.1038/s41591-025-03502-3.
 165. Klausen, T.L. Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer / T.L. Klausen, A.H. Chakera, E. Friis et al. // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 196–202.
 166. Klibanov, A.L. Microbubble contrast agents: targeted ultrasound imaging and ultrasound-assisted drug-delivery applications / A.L. Klibanov // *Invest. Radiol.* – 2006. – Vol. 41, № 3. – P. 354–362. – DOI: 10.1097/01.rli.0000199292.88189.0f.
 167. Konecny, G.E. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients / G.E. Konecny, Y.G. Meng, M. Untch et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2004 – Vol. 10, № 5. – P. 1706–1716. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-0951-3.
 168. Krag, D.N. 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 / D.N. Krag, S.J. Anderson, T.B. Julian et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 927–933. – DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
 169. Krüger, K. Microvessel proliferation by co-expression of endothelial nestin and Ki-67 is associated with a basal-like phenotype and aggressive features in breast cancer / K. Krüger, I.M. Stefansson, K. Collett et al. // *Breast.* – 2013. – Vol. 22, № 3. – P. 282–288.
 170. Kuehn, T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study / T. Kuehn, I. Bauerfeind, T. Fehm et al. // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 609–618. – DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.

171. Kurt, S.A. Diagnostic performance of Superb Microvascular Imaging in differentiating benign and malignant axillary lymph nodes / S.A. Kurt, A.E. Eryurekli, Y. Kayadibi et al. // *Ultrasound Q.* – 2023. – Vol. 39, № 2. – P. 74–80. – DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000617.
172. Lassau, N. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US): a new tool for the early evaluation of antiangiogenic treatment / N. Lassau, M. Chebil, L. Chami et al. // *Target Oncol.* – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 53–58.
173. Lee, B. The efficacy of axillary ultrasound in the detection of nodal metastasis in breast cancer / B. Lee, A.K. Lim, J. Krell et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2013. – Vol. 200, № 3. – P. W314–W320. – DOI: 10.2214/AJR.12.9032.
174. Lee, J.H. Methylene blue dye-induced skin necrosis in immediate breast reconstruction: evaluation and management / J.H. Lee, C.H. Chang, C.H. Park, J.K. Kim // *Arch. Plast. Surg.* – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 258–263. – DOI: 10.5999/aps.2014.41.3.258.
175. Lei, Y.M. The value of multimodal ultrasound imaging in differentiating HER2-positive breast cancer / Y.M. Lei, C. Liu, B.S. Lei et al. // *Front. Oncol.* – 2026. – Vol. 16. – Art. 1718785.
176. Leng, X. Correlation of breast cancer microcirculation construction with tumor stem cells and epithelial–mesenchymal transition based on contrast-enhanced ultrasound / X. Leng, G. Huang, S. Li et al. // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 12. – Art. e0261138. – DOI: 10.1371/journal.pone.0261138.
177. Li, J. Sentinel lymph node biopsy mapped with methylene blue dye alone in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis / J. Li, X. Chen, M. Qi, Y. Li // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 9. – e0204364. – DOI: 10.1371/journal.pone.0204364.
178. Li, H. Diagnostic value of multimodal ultrasound for breast cancer and prediction of sentinel lymph node metastases / H. Li, L. Chen, M. Liu, M. Bao, Q.

- Zhang, S. Xu // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2024. – Vol. 12. – Art. 1431883. – DOI: 10.3389/fcell.2024.1431883.
179. Li, J. How pre-operative sentinel lymph node contrast-enhanced ultrasound helps intra-operative sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience / J. Li, M. Lu, X. Cheng et al. // *Ultrasound Med. Biol.* – 2019. – Vol. 45. – P. 1865–1873. – DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.04.006.
 180. Li, J. Correlation analysis of multiparametric magnetic resonance imaging features and molecular subtypes of breast cancer / J. Li, G. Huo, X. Lei et al. // *J. Clin. Imaging Sci.* – 2025. – Vol. 15. – P. 37. – DOI: 10.25259/JCIS_162_2024.
 181. Li, L.L. Contrast-enhanced ultrasound for the preoperative prediction of pathological characteristics in breast cancer / L.L. Li, Q.L. Su, Y.X. Deng et al. // *Front. Oncol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1320714. – DOI: 10.3389/fonc.2024.1320714.
 182. Li, S. Enhancing prognostic accuracy in invasive breast cancer by combining contrast-enhanced ultrasound and clinical data: a multicenter retrospective study / S. Li, Y. Li, Y. Fang et al. // *Transl. Cancer Res.* – 2025. – Vol. 14, № 2. – P. 1336–1358. – DOI: 10.21037/tcr-2025-96.
 183. Li, W. Imaging features of breast cancer subtypes on contrast-enhanced ultrasound / W. Li, L. Chen, J. Zhang et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2024. – Vol. 28, № 2. – P. 456–465.
 184. Li, X. Diagnostic accuracy of ultrasound superb microvascular imaging for lymph nodes: a protocol for systematic review and meta-analysis / X. Li, C. Wang, X. Hou, Y. Tao // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, № 36. – Art. e22034. – DOI: 10.1097/MD.00000000000022034.
 185. Li, X. Contrast-enhanced ultrasound and conventional ultrasound characteristics of breast cancer with different molecular subtypes / X. Li, J. Zhang, G. Zhang et al. // *Clin. Breast Cancer*. – 2024. – Vol. 24, № 3. – P. 204–214. – DOI: 10.1016/j.clbc.2023.11.005.

186. Li, Y. A multicenter retrospective analysis of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for detecting additional positive axillary node metastasis in early breast cancer / Y. Li, M. Dong, S. Liao et al. // *Sci. Rep.* – 2025. – Vol. 15, № 1. – Art. 18485. – DOI: 10.1038/s41598-025-01353-z.
187. Li, Z.H. Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome / Z.H. Li, P.H. Hu, J.H. Tu, N.S. Yu // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 40. – P. 65024–65033. – DOI: 10.18632/oncotarget.11344.
188. Li, Z. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a narrative review / Z. Li, K. Wang, J. Chen et al. // *Chin. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 75.
189. Li, Z. Avoiding “false positive” and “false negative” immunohistochemical results in breast pathology / Z. Li, D.J. Dabbs // *Pathobiology.* – 2022. – Vol. 89, № 5. – P. 309–323. – DOI: 10.1159/000521682.
190. Liang, S. High-frequency contrast-enhanced ultrasound in discriminating benign and malignant superficial lymph nodes: a diagnostic comparison / S. Liang, P. Han, X. Fei et al. // *BMC Cancer.* – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 961. – DOI: 10.1186/s12885-025-14238-1.
191. Liu, H. Deep learning radiomics based prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer / H. Liu, L. Zou, N. Xu et al. // *NPJ Breast Cancer.* – 2024. – Vol. 10. – P. 22. – DOI: 10.1038/s41523-024-00628-4.
192. Liu, L. Correlation of DCE-MRI perfusion parameters and molecular biology of breast infiltrating ductal carcinoma / L. Liu, N. Mei, B. Yin, W. Peng // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – Art. 561735. – DOI: 10.3389/fonc.2021.561735.
193. Liu, N. Lymph node status in different molecular subtype of breast cancer: triple negative tumours are more likely lymph node negative / N. Liu, Z. Yang, X. Liu, Y. Niu // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 33. – P. 55534–55543. – DOI: 10.18632/oncotarget.15022.
194. Liu, X. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node metastasis in breast cancer: an updated meta-analysis / X. Liu, M. Wang, Q.

- Wang, H. Zhang // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2023. – Vol. 202, № 2. – P. 221–231. – DOI: 10.1007/s10549-023-07063-2.
195. Lorek, A. Analysis of postoperative complications after 303 sentinel lymph node identification procedures using the SentiMag® method in breast cancer patients / A. Lorek, Z. Stojčev, W. Zarębski, M. Kowalczyk, K. Szyluk // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 3154–3160. – DOI: 10.12659/MSM.912758.
 196. Lowes, S. Evolving imaging techniques for staging axillary lymph nodes in breast cancer / S. Lowes, A. Leaver, K. Cox et al. // *Clin. Radiol.* – 2018. – Vol. 73, № 4. – P. 396–409.
 197. Luini, A. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in breast cancer: pitfalls in the application of single tracers / A. Luini, G. Gatti, S. Zurrida et al. // *Cancer Manag. Res.* – 2020. – Vol. 12. – P. 3045–3051. – DOI: 10.2147/CMAR.S244806.
 198. Lun, H. Contrast-enhanced ultrasound-based radiomics for the prediction of axillary lymph nodes status in breast cancer / H. Lun, M. Huang, Y. Zhao et al. // *Cancer Rep. (Hoboken).* – 2024. – Vol. 7, № 10. – P. e70011. – DOI: 10.1002/cnr2.70011.
 199. Luo, H.B. Differentiation between luminal A and B molecular subtypes of breast cancer using pharmacokinetic quantitative parameters with histogram and texture features on preoperative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging / H.B. Luo, M.Y. Du, Y.Y. Liu et al. // *Acad. Radiol.* – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. e35–e44.
 200. Luo, J. The value of contrast-enhanced ultrasound in determining the location of sentinel lymph nodes in breast cancer / J. Luo, L. Feng, Q. Zhou et al. // *Cancer Imaging.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 28. – DOI: 10.1186/s40644-021-00397-4.
 201. Ma, J. Neoadjuvant chemotherapy impacts axillary lymph node positivity in early breast cancer (cT1-2N0M0) with negative axillary lymph nodes at diagnosis / J. Ma, Z. Fan, Z. Jia et al. // *Front. Med. (Lausanne).* – 2025. – Vol. 12. – 1672369. – DOI: 10.3389/fmed.2025.1672369.

202. Machado, P. Sentinel lymph node identification in post neoadjuvant chemotherapy breast cancer patients undergoing surgical excision using lymphosonography / P. Machado, J.-B. Liu, L. Needleman et al. // J. Ultrasound Med. – 2023. – Vol. 42, № 7. – P. 1509–1517. – DOI: 10.1002/jum.16164.
203. Magaki, S. An introduction to the performance of immunohistochemistry / S. Magaki, S.A. Hojat, B. Wei et al. // Methods Mol. Biol. – 2019. – Vol. 1897. – P. 289–298. – DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25.
204. Mahmoud, O.M. Fine-needle aspiration cytology versus core needle lymph node biopsy in axillary staging of breast cancer / O.M. Mahmoud et al. // Egypt. J. Radiol. Nucl. Med. – 2022. – Vol. 53. – P. 219. – DOI: 10.1186/s43055-022-00895-w.
205. Main, M.L. Thinking outside the “box” – the ultrasound contrast controversy / M.L. Main, J.H. Goldman, P.A. Grayburn // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50, № 25. – P. 2434–2437. – DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.006.
206. Mansel, R.E. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial / R.E. Mansel, L. Fallowfield, M. Kissin et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – Vol. 98, № 9. – P. 599–609. – DOI: 10.1093/jnci/djj158.
207. Marino, M.A. Lymph node imaging in patients with primary breast cancer: concurrent diagnostic tools / M.A. Marino, D. Avendano, P. Zapata, C.C. Riedl, K. Pinker // Oncologist. – 2020. – Vol. 25, № 2. – P. e231–e242. – DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0427.
208. Mattes, M.D. Breast cancer subtype as a predictor of lymph node metastasis according to the SEER Registry / M.D. Mattes, J.K. Bhatia, D. Metzger et al. // J. Breast Cancer. – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 143–148. – DOI: 10.4048/jbc.2015.18.2.143.
209. McLaughlin, S.A. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective

- measurements / S.A. McLaughlin, M.J. Wright, K.T. Morris et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 32. – P. 5213–5219. – DOI: 10.1200/JCO.2008.16.3725.
210. Mei, M. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis between benign and metastatic superficial lymph nodes: a meta-analysis / M. Mei, L. Ye, J. Quan, P. Huang // *Cancer Manag. Res.* – 2018. – Vol. 10. – P. 4987–4997. – DOI: 10.2147/CMAR.S174751.
211. Millis, R.R. Occult axillary lymph node metastases are of no prognostic significance in breast cancer / R.R. Millis, R. Springall, A.H. Lee et al. // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 86, № 3. – P. 396–401. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6600070.
212. Mok, C.W. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer / C.W. Mok, S.M. Tan, Q. Zheng, L. Shi // *BJS Open.* – 2019. – Vol. 3, № 4. – P. 445–452. – DOI: 10.1002/bjs5.50157.
213. Mokhtar, M. Comparative analysis of sentinel lymph node localization techniques in breast cancer surgery / M. Mokhtar, J. Wong, J. Lee et al. // *Ann. Breast Surg.* – 2024. – Vol. 8. – P. 1–10.
214. Molnár, I.A. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior / I.A. Molnár, L. Vízkeleti, K. Fekete et al. // *Virchows Arch.* – 2017. – Vol. 470, № 3. – P. 275–283.
215. Moody, J.A. Complications of sentinel lymph node biopsy for melanoma: a systematic review of the literature / J.A. Moody, R.F. Ali, A.C. Carbone, S. Singh, J.T. Hardwicke // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2017. – Vol. 43, № 2. – P. 270–277. – DOI: 10.1016/j.ejso.2016.06.407.
216. Moncayo, V.M. Lymphoscintigraphy and sentinel nodes / V.M. Moncayo, J.N. Aarsvold, N.P. Alazraki // *J. Nucl. Med.* – 2015. – Vol. 56, № 6. – P. 901–907. – DOI: 10.2967/jnumed.114.141432.
217. Mori, N. Perfusion contrast-enhanced ultrasound to predict early lymph-node metastasis in breast cancer / N. Mori et al. // *Jpn. J. Radiol.* – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 145–153. – DOI: 10.1007/s11604-018-0792-6.

218. Ng, W.L. Diagnostic accuracy of shear wave elastography as an adjunct tool in detecting axillary lymph nodes metastasis / W.L. Ng, N. Omar, N. Ab Mumin et al. // Acad. Radiol. – 2022. – Vol. 29, suppl. 1. – P. S69–S78. – DOI: 10.1016/j.acra.2021.03.018.
219. Ngô, C. Indocyanine green for sentinel lymph node detection in early breast cancer: prospective evaluation of detection rate and toxicity – the FLUOBREAST trial / C. Ngô, S. Sharifzadehgan, C. Lecurieux-Lafayette et al. // Breast J. – 2020. – Vol. 26, № 12. – P. 2357–2363. – DOI: 10.1111/tbj.14100.
220. Nie, T. Correlation between DCE-MRI characteristics and apparent diffusion coefficient with Ki-67-positive expression in non-mass enhancement of breast cancer / T. Nie, M. Feng, K. Yang et al. // Sci. Rep. – 2023. – Vol. 13, № 1. – Art. 21451. – DOI: 10.1038/s41598-023-48445-2.
221. Nieweg, O.E. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection / O.E. Nieweg, S.H. Estourgie, R.A. Valdés Olmos et al. // Eur. J. Nucl. Med. – 1999. – Vol. 26, suppl. 4. – P. S36–S42.
222. Nielsen-Moody, A. Preoperative sentinel lymph node identification, biopsy and localisation using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis / A. Nielsen-Moody, J. Bull, A.-M. Culpan et al. // Clin. Radiol. – 2017. – Vol. 72, № 11. – P. 959–971.
223. Niu, Z. The value of contrast-enhanced ultrasound enhancement patterns for the diagnosis of sentinel lymph node status in breast cancer: systematic review and meta-analysis / Z. Niu, M. Xiao, L. Ma et al. // Quant. Imaging Med. Surg. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 936–948. – DOI: 10.21037/qims-21-416.
224. Oda, G. Factors predicting upstaging from clinical N0 to pN2a/N3a in breast cancer patients / G. Oda, T. Nakagawa, H. Mori et al. // World J. Clin. Oncol. – 2022. – Vol. 13, № 9. – P. 748–757. – DOI: 10.5306/wjco.v13.i9.748.

225. Olayioye, M.A. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer / M.A. Olayioye, R.M. Neve, H.A. Lane, N.E. Hynes // EMBO J. – 2000. – Vol. 19, № 13. – P. 3159–3167. – DOI: 10.1093/emboj/19.13.3159.
226. Omoto, K. Sentinel lymph node identification using contrast-enhanced ultrasound in breast cancer: review of the literature / K. Omoto, K. Futsuhara, T. Watanabe // J. Med. Ultrason. (2001). – 2024. – Vol. 51, № 4. – P. 581–585. – DOI: 10.1007/s10396-023-01313-y.
227. Omranipour, R. Breast cancer sentinel lymph node detection rate: first large scale multi-centric data for technetium phytate / R. Omranipour, M. Abassi, N. Nazarian et al. // Arch. Iran Med. – 2023. – Vol. 26, № 11. – P. 618–622. – DOI: 10.34172/aim.2023.91.
228. Oshino, T. Impact of breast tumor size discrepancy between contrast-enhanced and conventional ultrasonography on axillary node metastasis: a retrospective cohort study / T. Oshino, H. Shimizu, M. Sato et al. // BMC Cancer.–2025.–Vol. 25, № 1. – P. 1718. – DOI: 10.1186/s12885-025-15167-9.
229. Pang, W. The value of percutaneous contrast-enhanced ultrasound in sentinel lymph node identification, metastatic status and burden diagnosis in early breast cancer / W. Pang, F. Zhou, Y. Zhu et al. // J. Ultrasound Med. – 2024. – Vol. 43, № 2. – P. 293–303. – DOI: 10.1002/jum.16359.
230. Pang, W. Predictive value for axillary lymph node metastases in early breast cancer: based on contrast-enhanced ultrasound characteristics of the primary lesion and sentinel lymph node / W. Pang, F. Zhou, Y. Zhu et al. // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2024. – Vol. 86, № 3. – P. 357–367. – DOI: 10.3233/CH-231973.
231. Papayannopoulos, V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease / V. Papayannopoulos // Nat. Rev. Immunol. – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 134–147.
232. Parillo, M. Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS) for the assessment of oncological patients' lymph nodes in clinical imaging / M. Parillo,

- C.C. Quattrocchi // J. Clin. Med. – 2025. – Vol. 14, № 1. – Art. 263. – DOI: 10.3390/jcm14010263.
233. Pereira, A. Clustering molecular subtypes in breast cancer, immunohistochemical parameters and risk of axillary nodal involvement / A. Pereira, J. Siegrist, S. Lizarraga, T. Pérez-Medina // J. Pers. Med. – 2022. – Vol. 12, № 9. – P. 1404. – DOI: 10.3390/jpm12091404.
234. Perenyei, M. Anaphylactic reaction rates to blue dyes used for sentinel lymph node mapping: systematic review and meta-analysis / M. Perenyei, Z.E. Barber, J. Gibson, S. Hemington-Gorse, T.D. Dobbs // Ann. Surg. – 2021. – Vol. 273, № 6. – P. 1087–1093. – DOI: 10.1097/SLA.0000000000004061.
235. Perez, F. Pregnancy associated breast cancer / F. Perez, A. Bragg, G. Whitman // J. Clin. Imaging Sci. – 2021. – Vol. 11. – P. 49. – DOI: 10.25259/JCIS_81_2021.
236. Perou, C.M. Molecular portraits of human breast tumours / C.M. Perou et al. // Nature. – 2000. – Vol. 406, № 6797. – P. 747–752.
237. Petrovic, B. Occupational radiation dose of personnel involved in sentinel node biopsy procedure / B. Petrovic, O. Ciraj-Bjelac, D. Arandjic et al. // Phys. Med. – 2021. – Vol. 83. – P. 220–227.
238. Pilger, T.L. Effect of sentinel lymph node biopsy on upper limb function in women with early breast cancer: a systematic review of clinical trials / T.L. Pilger, D.F. Francisco, F.J. Candido Dos Reis // Eur. J. Surg. Oncol. – 2021. – Vol. 47, № 7. – P. 1497–1506. – DOI: 10.1016/j.ejso.2021.01.024.
239. Piscaglia, F. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications / F. Piscaglia, C. Nolsøe, C.F. Dietrich et al. // Ultraschall Med. – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 33–59. – DOI: 10.1055/s-0031-1281676.
240. Prat, A. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer / A. Prat, E. Pineda, B. Adamo et al. // Breast. – 2015. – Vol. 24, suppl. 2. – P. S26–S35.

241. Pyo, J.S. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology and core-needle biopsy in the assessment of the axillary lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis / J.S. Pyo, J. Jung, S.G. Lee et al. // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, № 9. – P. 717. – DOI: 10.3390/diagnostics10090717.
242. Quartuccio, N. 99mTc-labeled colloid SPECT/CT versus planar lymphoscintigraphy for sentinel lymph node detection in patients with breast cancer: a meta-analysis / N. Quartuccio, P. Alongi, P. Guglielmo et al. // *Clin. Transl. Imaging*. – 2023. – Vol. 11. – P. 587–597. – DOI: 10.1007/s40336-022-00524-6.
243. Rafn, B.S. Prospective surveillance for breast cancer-related arm lymphedema: a systematic review and meta-analysis / B.S. Rafn, J. Christensen, A. Larsen, K. Bloomquist // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 9. – P. 1009–1026. – DOI: 10.1200/JCO.21.01681.
244. Rakha, E.A. An update on the pathological classification of breast cancer / E.A. Rakha, G.M. Tse, C.M. Quinn // *Histopathology*. – 2023. – Vol. 82, № 1. – P. 5–16. – DOI: 10.1111/his.14786.
245. Raut, C.P. Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol / C.P. Raut, K.K. Hunt, J.S. Akins et al. // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104, № 4. – P. 692–699.
246. Rautiainen, S. Contrast-enhanced ultrasound-guided axillary lymph node core biopsy: diagnostic accuracy in preoperative staging of invasive breast cancer / S. Rautiainen, M. Sudah, S. Joukainen et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2015. – Vol. 84, № 11. – P. 2130–2136. – DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.08.006.
247. Reimer, T. Axillary surgery in breast cancer – primary results of the INSEMA trial / T. Reimer, A. Stachs, K. Veselinovic et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2025. – Vol. 392, № 11. – P. 1051–1064. – DOI: 10.1056/NEJMoa2412063.

248. Reyes, F. Complications of methylene blue dye in breast surgery: case reports and review of the literature / F. Reyes, M. Noelck, C. Valentino, L. Grasso-Lebeau, J. Lang // *J. Cancer*. – 2010. – Vol. 2. – P. 20–25.
249. Rezvani, A. Diagnostic accuracy of axillary ultrasonography compared with intra-operative pathological findings in patients with breast cancer / A. Rezvani et al. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2018. – Vol. 19, № 12. – P. 3615–3621.
250. Ribatti, D. Angiogenesis and antiangiogenesis in triple-negative breast cancer / D. Ribatti, B. Nico, S. Ruggieri et al. // *Transl. Oncol.* – 2016. – Vol. 9, № 5. – P. 453–457.
251. Richard, M. Risk and predictive factors of rate of lymph node invasion in breast cancer with axillary involvement / M. Richard, D.M. Gomes David, J. Hotton et al. // *J. Oncol.* – 2024. – Vol. 4, № 2. – P. 1143.
252. Riedel, F. Diagnostic accuracy of axillary staging by ultrasound in early breast cancer patients / F. Riedel, B. Schaefgen, H.-P. Sinn et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2021. – Vol. 135. – P. 109468. – DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109468.
253. Royal College of Radiologists. Guidance on screening and symptomatic breast imaging. Fifth edition. – London : The Royal College of Radiologists, 2025.
254. Rukanskienė, D. Preoperative axillary ultrasound versus sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer / D. Rukanskienė, V. Veikutis, E. Jonaitienė et al. // *Medicina*. – 2020. – Vol. 56. – P. 127. – DOI: 10.3390/medicina56030127.
255. S, K. Molecular subtypes of breast carcinoma and their propensity for lymph-node metastasis: a single-center retrospective analysis from South India / K. S, M. Mahadevan, A. Anantharamakrishnan, A. T, S. Ibrahim // *J. Neonatal Surg.* – 2025. – Vol. 14, № 29S. – P. 314–318.
256. Schaafsma, B.E. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer / B.E. Schaafsma, F.P. Verbeek, D.D.

- Rietbergen et al. // Br. J. Surg. – 2013. – Vol. 100, № 8. – P. 1037–1044. – DOI: 10.1002/bjs.9159.
257. Schavemaker, M. Routine use of standard breast MRI compared to axillary ultrasound for differentiating between no, limited and advanced axillary nodal disease in newly diagnosed breast cancer patients / M. Schavemaker, P. Nelemans, B. de Vries, R.G.H. Beets-Tan et al. // Eur. J. Radiol. – 2016. – Vol. 85, № 12. – P. 2288–2294. – DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.10.030.
258. Sapino, A. Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management / A. Sapino, P. Cassoni, E. Zanon et al. // Br. J. Cancer. – 2003. – Vol. 88, № 5. – P. 702–706. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6600744.
259. Sastre, J. Allergic reaction to nanocolloid during lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy / J. Sastre, G. Solares, P. Jimenez-Fonseca et al. // Br. J. Anaesth. – 2003. – Vol. 90, № 1. – P. 105–107.
260. Schoppmann, S.F. HER2/neu expression correlates with vascular endothelial growth factor-C and lymphangiogenesis in lymph node-positive breast cancer / S.F. Schoppmann, D. Tamandl, L. Roberts et al. // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 955–960. – DOI: 10.1093/annonc/mdp532.
261. Senkus, E. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno et al. // Ann. Oncol. – 2015. – Vol. 26, suppl. 5. – P. v8–v30. – DOI: 10.1093/annonc/mdv298.
262. Serquiz, N. Perinodal fibrosis developed after ultrasonography-guided core-needle biopsy of a contrast-enhanced ultrasound-detected sentinel axillary node interferes with subsequent surgical sentinel node dissection / N. Serquiz, L. Moro, C.A. Menossi et al. // J. Clin. Ultrasound. – 2019. – Vol. 47, № 8. – P. 445–452. – DOI: 10.1002/jcu.22765.

263. Seol, H. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance / H. Seol, H.J. Lee, Y. Choi et al. // *Mod. Pathol.* – 2012. – Vol. 25, № 7. – P. 938–948. – DOI: 10.1038/modpathol.2012.36.
264. Sethi, D. Histopathologic changes following neoadjuvant chemotherapy in various malignancies / D. Sethi, R. Sen, S. Parshad et al. // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 111–116. – DOI: 10.4103/2229-516X.106353.
265. Sever, A.R. Preoperative needle biopsy of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound in patients with breast cancer / A.R. Sever, P. Mills, J. Weeks et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2012. – Vol. 199, № 2. – P. 465–470. – DOI: 10.2214/AJR.11.7702.
266. Sever, A.R. Preoperative sentinel node identification with ultrasound using microbubbles in patients with breast cancer / A.R. Sever, P. Mills, S.E. Jones et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 196, № 2. – P. 251–256. – DOI: 10.2214/AJR.10.4865.
267. Sharma, N. Axillary nodal staging with contrast-enhanced ultrasound / N. Sharma, K. Cox // *Curr. Breast Cancer Rep.* – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 259–263. – DOI: 10.1007/s12609-017-0258-3.
268. Shi, X.Q. Feasibility and efficiency of contrast enhanced ultrasound real time guided fine needle aspiration for sentinel lymph node of breast cancer / X.Q. Shi, H. Zhang, X. Liu et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2022. – Vol. 80, № 3. – P. 267–279. – DOI: 10.3233/CH-211226.
269. Shimazu, K. Identification of sentinel lymph nodes by contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in patients with breast cancer: a feasibility study in three hospitals / K. Shimazu, T. Ito, K. Uji et al. // *Cancer Med.* – 2017. – Vol. 6, № 8. – P. 1915–1922. – DOI: 10.1002/cam4.1142.
270. Sidhu, P.S. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications:

- update 2017 (long version) / P.S. Sidhu, V. Cantisani, C.F. Dietrich et al. // *Ultraschall Med.*—2018. — Vol. 39, № 2. — P. e2–e44. — DOI: 10.1055/a-0586-1107.
271. Silverstein, M.J. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma / M.J. Silverstein, K.A. Skinner, T.J. Lomis // *World J. Surg.* — 2001. — Vol. 25, № 6. — P. 767–772. — DOI: 10.1007/s00268-001-0003-x.
272. Simons, J.M. Excision of both pretreatment marked positive nodes and sentinel nodes improves axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer / J.M. Simons, M.L.M.A. van Pelt, A.W.K.S. Marinelli [и др.] // *Br. J. Surg.* — 2019. — Vol. 106, № 12. — P. 1632–1639.
273. Simpson, D.H. Pulse inversion Doppler: a new method for detecting nonlinear echoes from microbubble contrast agents / D.H. Simpson, P.N. Burns, D. Hope Simpson // *Ultrasound Med. Biol.* — 1999. — Vol. 25, № 6. — P. 993–1000.
274. Sirsi, S.R. Advances in ultrasound contrast agents: microbubble engineering for improved diagnosis and therapy / S.R. Sirsi, M.A. Borden // *Front. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 5. — Art. 197.
275. Slamon, D.J. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer / D.J. Slamon, W. Godolphin, L.A. Jones et al. // *Science.* — 1989. — Vol. 244, № 4905. — P. 707–712. — DOI: 10.1126/science.2470152.
276. Sledge, G.W. Jr. VEGF-targeting therapy for breast cancer / G.W. Sledge Jr. // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* — 2005. — Vol. 10, № 4. — P. 319–323. — DOI: 10.1007/s10911-006-9005-5.
277. Sopik, V. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer / V. Sopik, S.A. Narod // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2018. — Vol. 170, № 3. — P. 647–656. — DOI: 10.1007/s10549-018-4796-9.
278. Sørlie, T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses / T. Sørlie et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98, № 19. — P. 10869–10874.

279. Sridharan, A. Ultrasound contrast agents: microbubbles made simple for the pediatric radiologist / A. Sridharan, J.R. Eisenbrey, F. Forsberg et al. // *Pediatr. Radiol.*—2021.—Vol. 51, № 12.—P.2117–2127. DOI: 10.1007/s00247-021-05080-1.
280. Stachs, A. Assessment of ultrasound features predicting axillary nodal metastasis in breast cancer: the impact of cortical thickness / A. Stachs, A.T. Thi, M. Dieterich et al. // *Ultrasound Int. Open.* – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. E19–E24. – DOI: 10.1055/s-0035-1555872.
281. Stratmann, S.L. Radiation safety with breast sentinel node biopsy / S.L. Stratmann, T.M. McCarty, J.A. Kuhn et al. // *Am. J. Surg.* – 2000. – Vol. 179, № 2. – P. 126–132.
282. Strobbe, L. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer / L. Strobbe, S. Teerenstra, C. Francissen, J. de Wilt, B. van Wely // *Br. J. Surg.* – 2015. – Vol. 102, № 3. – P. 159–168. – DOI: 10.1002/bjs.9663.
283. Strom, J.B. Multi-societal expert consensus statement on the safe administration of ultrasound contrast agents / J.B. Strom, A. Appis, R.G. Barr et al. // *Echo Res. Pract.* – 2025. – Vol. 12, № 1. – Art. 4. – DOI: 10.1186/s44156-024-00068-7.
284. Sugie, T. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis / T. Sugie, T. Ikeda, A. Kawaguchi, A. Shimizu, M. Toi // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 11–17. – DOI: 10.1007/s10147-016-1064-z.
285. Sung, H. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249. – DOI: 10.3322/caac.21660.

286. Tanis, P.J. History of sentinel node and validation of the technique / P.J. Tanis, O.E. Nieweg, R.A. Valdés Olmos et al. // *Breast Cancer Res.* – 2001. – Vol. 3, № 2. – P. 109–112. – DOI: 10.1186/bcr281.
287. Thanasan, S. Diagnostic accuracy of immunohistochemistry for HER2-positive breast cancer / S. Thanasan, K. Sukhakul, S. Chitpakdee, N. Kitkumthorn // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2023. – Vol. 24, № 12. – P. 4321–4327. – DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.12.4321.
288. Thomas, S.D. Impact of missed sentinel lymph node metastases on axillary management and radiation planning / S.D. Thomas, J. Haberland, Y. Chen et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 26. – P. 1523–1530. – DOI: 10.1245/s10434-019-07255-1.
289. TNM Classification of Malignant Tumours / J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind (eds.). – 8th ed. – UICC, 2017.
290. Togawa, R. Shear-wave elastography as a supplementary tool for axillary staging in breast cancer / R. Togawa et al. // *Insights Imaging.* – 2024. – DOI: 10.1186/s13244-024-01747-7.
291. Tokur, O. Diagnostic value of super microvascular imaging in differentiating axillary lymph nodes: semi-quantitative and qualitative approach in primary breast cancer and suspicious axillary nodes / O. Tokur, S. Aydin, F. Kilinc et al. // *BMC Cancer.* – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 1705. – DOI: 10.1186/s12885-025-14936-w.
292. Tucker, N.S. Axillary ultrasound accurately excludes clinically significant lymph node disease in patients with early stage breast cancer / N.S. Tucker, A.E. Cyr, F.O. Ademuyiwa et al. // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 264, № 6. – P. 1098–1102. – DOI: 10.1097/SLA.0000000000001549.
293. Uncu, U.Y. Correlation of perfusion metrics with Ki-67 proliferation index and axillary involvement as a prognostic marker in breast carcinoma cases: a dynamic contrast-enhanced perfusion MRI study / U.Y. Uncu, S. Aydin Aksu // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13, № 20. – 3260. – DOI: 10.3390/diagnostics13203260.

294. Uslu, H. The benefit of Superb Microvascular Imaging and shear wave elastography in differentiating metastatic axillary lymphadenopathy from lymphadenitis / H. Uslu, M. Tosun // Clin. Breast Cancer. – 2022. – Vol. 22, № 6. – P. 515–520. – DOI: 10.1016/j.clbc.2022.03.008.
295. van der Ploeg, I.M. The hybrid SPECT/CT as an additional lymphatic mapping tool in patients with breast cancer / I.M. van der Ploeg, R.A. Valdés Olmos, B.B. Kroon, O.E. Nieweg // World J. Surg. – 2008. – Vol. 32, № 9. – P. 1930–1934. – DOI: 10.1007/s00268-008-9618-5.
296. van la Parra, R.F. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN / R.F. van la Parra, P.G. Peer, M.F. Ernst, K. Bosscha // Eur. J. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 290–299. – DOI: 10.1016/j.ejso.2011.01.006.
297. van Nijnatten, T.J.A. Routine use of standard breast MRI compared to axillary ultrasound for differentiating between no, limited and advanced axillary nodal disease in newly diagnosed breast cancer patients / T.J.A. van Nijnatten, E.H. Ploumen, R.J. Schipper et al. // Eur. J. Radiol. – 2016. – Vol. 85. – P. 2288–2294.
298. Vasconcelos, I. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival / I. Vasconcelos, A. Hussainzada, S. Berger et al. // Breast. – 2016. – Vol. 29. – P. 181–185. – DOI: 10.1016/j.breast.2016.07.016.
299. Verbelen, H. Long-term morbidity after a negative sentinel node in breast cancer patients / H. Verbelen, W. Tjalma, J. Meirte, N. Gebruers // Eur. J. Cancer Care (Engl.). – 2019. – Vol. 28, № 5. – Art. e13077. – DOI: 10.1111/ecc.13077.
300. Veronesi, U. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer / U. Veronesi, G. Paganelli, G. Viale et al. // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349, № 6. – P. 546–553. – DOI: 10.1056/NEJMoa012782.

301. Versluis, M. Ultrasound contrast agent modeling: a review / M. Versluis, E. Stride, G. Lajoinie, B. Dollet, T. Segers // *Ultrasound Med. Biol.* – 2020. – Vol. 46, № 9. – P. 2117–2144.
302. von Herbay, A. Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent Levovist: differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver / A. von Herbay, C. Vogt, D. Häussinger // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2002. – Vol. 179, № 5. – P. 1273–1279.
303. Wan, C.F. Enhancement patterns and parameters of breast cancers at contrast-enhanced US: correlation with prognostic factors / C.F. Wan, J. Du, H. Fang et al. // *Radiology.* – 2012. – Vol. 262, № 2. – P. 450–459.
304. Wan, C.F. Evaluation of breast lesions by contrast-enhanced ultrasound: qualitative and quantitative analysis / C.F. Wan, J. Du, H. Fang et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81, № 4. – P. e444–e450.
305. Wang, H. The value of multimodal ultrasound imaging in differentiating HER2-positive and HER2-negative breast cancer / H. Wang, J. Liu, Y. Pan et al. // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1718785. – DOI: 10.3389/fonc.2022.1718785.
306. Wang, J. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound to differentiate benign and malignant breast lesions: a systematic review and meta-analysis / J. Wang, R. Zhao, J. Cheng // *Eur. J. Radiol.* – 2022. – Vol. 149. – P. 110219. – DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110219.
307. Wang, T. Risk factors of sentinel lymph node metastasis in early-stage invasive breast cancer / T. Wang, Y. Wang, Y. Xu, Q. Cui // *Sci. Rep.* – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 21389. – DOI: 10.1038/s41598-025-06668-5.
308. Wang, Y. A nomogram for intraoperatively predicting non-sentinel lymph node metastases in early breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes / Y. Wang, Y. Ling, L. Jia et al. // *Gland Surg.* – 2023. – Vol. 12, № 6. – P. 791–804. – DOI: 10.21037/gs-22-585.

309. Wei, Z. The potential role of breast MRI in evaluation of triple-negative breast cancer and fibroadenoma of less than 3 cm / Z. Wei, X. Chen, Y. Yang, L. Yang, X. Ma // *Transl. Cancer Res.* – 2024. – Vol. 13, № 8. – P. 4042–4051. – DOI: 10.21037/tcr-24-498.
310. Wen, B. Association between contrast-enhanced ultrasound characteristics and molecular subtypes of breast cancer / B. Wen, W. Kong, Y. Zhang et al. // *J. Ultrasound Med.* – 2022. – Vol. 41, № 8. – P. 2019–2031. – DOI: 10.1002/jum.15886.
311. White, K.P. Indocyanine green fluorescence versus blue dye, technetium-99m, and the dual-marker combination of technetium-99m blue dye for sentinel lymph node detection in early breast cancer: meta-analysis including consistency analysis / K.P. White, D. Sinagra, F. Dip et al. // *Surgery.* – 2024. – Vol. 175, № 4. – P. 963–973. – DOI: 10.1016/j.surg.2023.10.021.
312. Wiesinger, I. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and perfusion imaging using VueBox® / I. Wiesinger, F. Jung, E.M. Jung // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2021. – Vol. 78, № 1. – P. 29–40.
313. Wilhelm, A.J. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection: an overview / A.J. Wilhelm, G.S. Mijnhout, E.J. Franssen // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 26, № 4, suppl. – P. S36–S42. – DOI: 10.1007/pl00014793.
314. Wilke, L.G. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial / L.G. Wilke, L.M. McCall, K.E. Posther et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 491–500. – DOI: 10.1245/ASO.2006.05.013.
315. Wolff, A.C. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO/CAP clinical practice guideline focused update / A.C. Wolff, M.E.H. Hammond, K.H. Allison et al. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 142, № 11. – P. 1364–1382. – DOI: 10.5858/arpa.2018-0902-SA.

316. Wu, J.L. Prediction of axillary lymph node metastases in breast cancer patients based on pathologic information of the primary tumor / J.L. Wu, H.S. Tseng, L.H. Yang et al. // *Med. Sci. Monit.* – 2014. – Vol. 20. – P. 577–581. – DOI: 10.12659/MSM.890345.
317. Wu, S.Y. Accuracy of ultrasound-guided targeted fine-needle aspiration in assessing nodal response in node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: prospective feasibility study / S.Y. Wu, J.W. Li, H.L. Wu et al. // *Br. J. Surg.* – 2022. – Vol. 109, № 12. – P. 1194–1197. – DOI: 10.1093/bjs/znac277.
318. Xie, F. Intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a feasible approach for sentinel lymph node identification in early-stage breast cancer / F. Xie, D. Zhang, L. Cheng et al. // *World J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 13. – Art. 319. – DOI: 10.1186/s12957-015-0736-x.
319. Xu, Q. The effectiveness of ultrasound-guided core needle biopsy in detecting lymph node metastases in the axilla in patients with breast cancer: systematic review and meta-analysis / Q. Xu, J. Wang, J. Wang et al. // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2023. – Vol. 78. – Art. 100207. – DOI: 10.1016/j.clinsp.2023.100207.
320. Xu, Y. Application of real-time elastography ultrasound in the diagnosis of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients / Y. Xu, X. Bai, Y. Chen et al. // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 10234. – DOI: 10.1038/s41598-018-28474-y. pubmed.ncbi.nlm.nih/
321. Xu, Y. Evaluation of indocyanine green combined with methylene blue staining in sentinel lymph node biopsy of breast cancer / Y. Xu, S. Yuan, M. Chen et al. // *Gland Surg.* – 2022. – Vol. 11, № 9. – P. 1489–1496. – DOI: 10.21037/gs-22-434.
322. Yam, C. Targeting the molecular subtypes of triple negative breast cancer: understanding the diversity to progress the field / C. Yam, S.A. Mani, S.L. Moulder // *Oncologist.* – 2017. – Vol. 22, № 9. – P. 1086–1093.

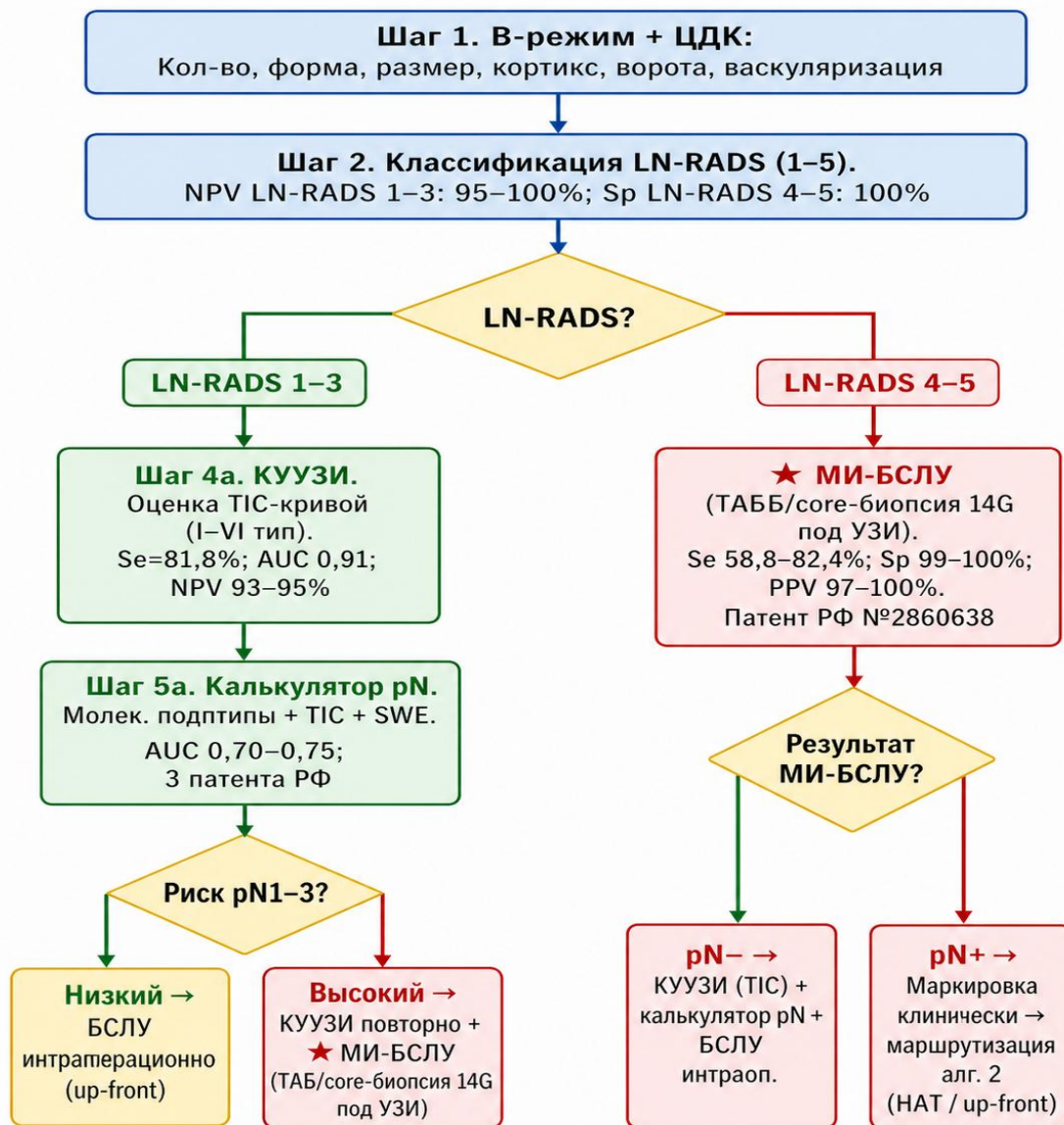
323. Yang, L. A new prediction nomogram of non-sentinel lymph node metastasis in cT1-2 breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes / L. Yang, X. Zhao, L. Yang et al. // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14. – P. 9596. – DOI: 10.1038/s41598-024-60198-0.
324. Yao, J. Lymphatic contrast-enhanced ultrasound as a noninvasive predictor of sentinel lymph node metastasis in breast cancer: a prospective diagnostic study / J. Yao, H. Li, H. Wang et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2025. – Vol. 32. – P. 8693–8700. – DOI: 10.1245/s10434-025-17705-y.
325. Yoo, J. Percentage change of primary tumor on 18F-FDG PET/CT as a prognostic factor for invasive ductal breast cancer with axillary lymph node metastasis: comparison with MRI / J. Yoo, S. Park, J. Kim et al. // *Medicine.* – 2017. – Vol. 96, № 31. – Art. e7657. – DOI: 10.1097/MD.0000000000007657.
326. Yu, M. The feasibility and reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with negative axillary lymph nodes – a meta-analysis / M. Yu, Y. Liu, Z. Huang et al. // *Breast Cancer (Auckl).* – 2024. – Vol. 18. – P. 11782234241255856. – DOI: 10.1177/11782234241255856.
327. Zaborowski, A.M. The rate of non-sentinel lymph node metastases at axillary dissection in patients with a positive sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy / A.M. Zaborowski, F. Wehrmann, J. McGarry et al. // *Surg. Oncol.* – 2026. – Vol. 64. – P. 102351. – DOI: 10.1016/j.suronc.2026.102351.
328. Zeng, F. Nanosized contrast agents in ultrasound molecular imaging / F. Zeng, M. Du, Z. Chen // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2021. – Vol. 9. – Art. 758084.
329. Zenovia Antone, N. Ultrasound-based comparative assessment of ipsilateral vs. contralateral axillary lymph nodes in breast cancer patients – a pilot study / N. Zenovia Antone, R. Pintican, B. Fetica et al. // *Front. Oncol.* – 2025. – Vol. 15. – P. 1658446. – DOI: 10.3389/fonc.2025.1658446.

330. Zhang-Yin, J. Update on sentinel lymph node methods and pathology in breast cancer / J. Zhang-Yin, E. Maue, S. Talpe // *Diagnostics (Basel)*. – 2024. – Vol. 14, № 3. – Art. 252. – DOI: 10.3390/diagnostics14030252.
331. Zhang, H. Machine learning-based fusion model for predicting HER2 expression in breast cancer by Sonazoid-enhanced ultrasound: a multicenter study / H. Zhang, M. Lang, H. Shen et al. // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1585823. – DOI: 10.3389/fmed.2025.1585823.
332. Zhang, J. RE: assessment of Ki67 in breast cancer – updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group / J. Zhang, M. Yang // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2021. – Vol. 113, № 11. – P. 1595–1596. – DOI: 10.1093/jnci/djab093.
333. Zhang, Q. Clinical value of three combined ultrasonography modalities in predicting the risk of metastasis to axillary lymph nodes in breast invasive ductal carcinoma / Q. Zhang, E.A. Agyekum, L. Zhu et al. // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 715097. – DOI: 10.3389/fonc.2021.715097.
334. Zhang, X. Diagnostic performance of indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a meta-analysis / X. Zhang, Y. Li, Y. Zhou et al. // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 6. – e0155597. – DOI: 10.1371/journal.pone.0155597.
335. Zhang, Y.-N. Sensitivity, specificity and accuracy of ultrasound in diagnosis of breast cancer metastasis to the axillary lymph nodes in Chinese patients / Y.-N. Zhang, C.-J. Wang, Y. Xu et al. // *Ultrasound Med. Biol.* – 2015. – Vol. 41, № 7. – P. 1835–1841. – DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.024.
336. Zheng, H. The accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph nodes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis / H. Zheng, R. Zhao, W. Wang et al. // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. 1166035. – DOI: 10.3389/fonc.2023.1166035.

337. Zhao, J. The value of contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node identification and characterisation in pre-operative breast cancer patients: a prospective study / J. Zhao, J. Zhang, Q.L. Zhu et al. // *Eur. Radiol.* – 2018. – Vol. 28. – P. 1654–1661. – DOI: 10.1007/s00330-017-5089-0.
338. Zhong, J. Contrast-enhanced ultrasound-guided fine-needle aspiration for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer / J. Zhong, D.S. Sun, W. Wei et al. // *Ultrasound Med. Biol.* – 2018. – Vol. 44, № 7. – P. 1371–1378. – DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.03.005.
339. Zhong, J. The diagnostic value of multimodal contrast-enhanced ultrasound in sentinel lymph nodes after neoadjuvant therapy for breast cancer / J. Zhong, J. Luo, J. Li et al. // *Diagnostics.* – 2025. – Vol. 15. – P. 2432. – DOI: 10.3390/diagnostics15192432.
340. Zhu, Y. Ultrasound contrast-enhanced patterns of sentinel lymph nodes: predictive value for nodal status and metastatic burden in early breast cancer / Y. Zhu, Y. Jia, W. Pang et al. // *Quant. Imaging Med. Surg.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 160–170. – DOI: 10.21037/qims-22-234.
341. Zhu, Y. Ultrasound contrast-enhanced patterns of sentinel lymph nodes and their predictive value for axillary nodal status in early breast cancer / Y. Zhu, L. Wang, X. Zhang et al. // *BMC Cancer.* – 2022. – Vol. 22. – P. 1193. – DOI: 10.1186/s12885-022-10313-1.
342. Zhuang, L. Predicting axillary metastasis in breast cancer using lymphatic contrast-enhanced ultrasound-guided fine-needle aspiration of one lymph node / L. Zhuang, J. Liu, Y. Wang et al. // *Br. J. Radiol.* – 2024. – Vol. 97, № 1156. – P. 831–839. – DOI: 10.1093/bjr/tqae036.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Алгоритм 1. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование аксиллярных лимфатических узлов у больных первично-операбельным РМЖ (с интеграцией КУЗИ и МИ-БСЛУ)

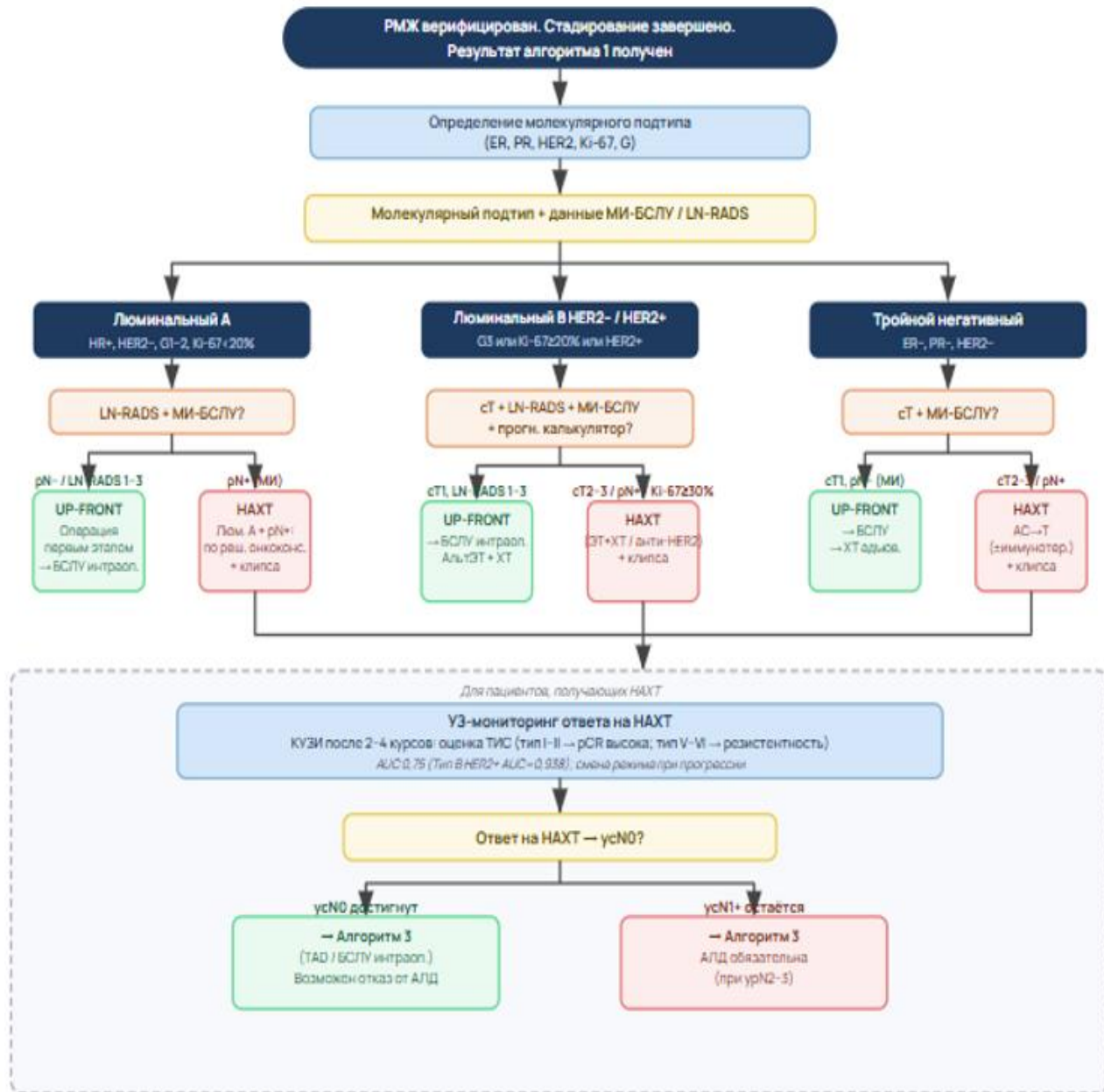


Условные обозначения:

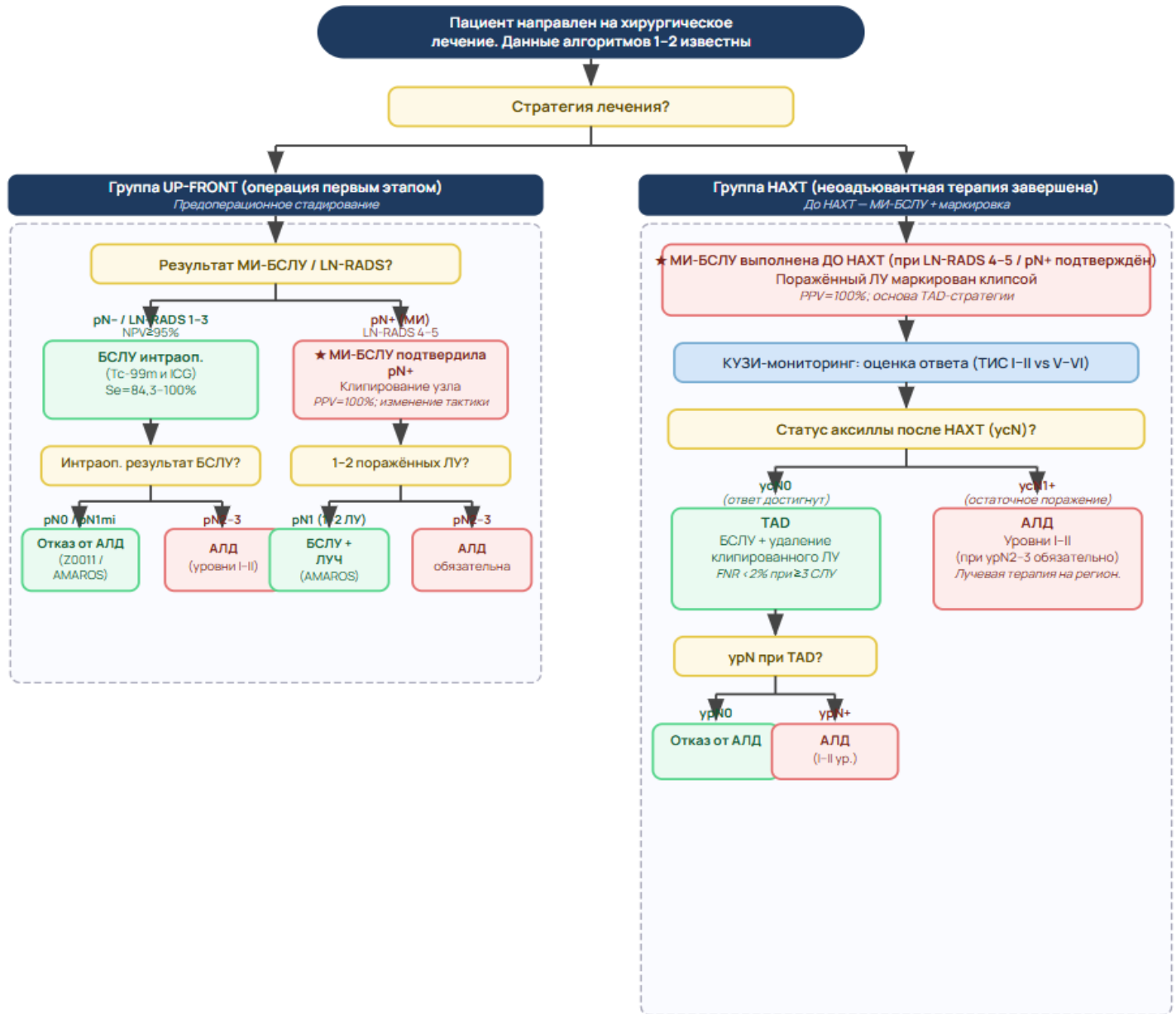
- Диагностическая процедура
- МИ-БСЛУ (малоинвазивная биопсия)
- Точка принятия решения
- Благоприятный путь (pN0 / низкий риск)
- Высокий риск pN+ / HAT

Аббревиатуры: КУУЗИ – контрастно-усиленное УЗИ; TIC – time-intensity curve; SWE – shear-wave elastography; LN-RADS – Lymph Node Reporting and Data System; БСЛУ – биопсия сентинального лимфатического узла; ТАББ – тонкоигольная аспирационная биопсия; HAT – неоадьювантная химиотерапия; АЛД – аксиллярная лимфодиссекция; TAD – targeted axillary dissection.

Алгоритм 2. Маршрутизация больных первично-операбельным РМЖ: выбор стратегии лечения (операция up-front/НАХТ). Интеграция результатов МИ-БСЛУ, молекулярного профиля и УЗ-мониторинга



Алгоритм 3. Выбор объема аксиллярной хирургии у больных первично-операбельным РМЖ (с учетом МИ-БСЛУ, критериев Z0011/AMAROS, данных КУЗИ-мониторинга)



Условные обозначения:

- МИ-БСЛУ — критически важный шаг алгоритма
- Органосохраняющий путь (отказ от АДЛ)
- Промежуточный вариант (БСЛУ + ЛТ)
- АДЛ обязательна

TAD — targeted axillary dissection (таргетная диссекция аксиллы); FNR — false negative rate; АДЛ — аксиллярная лимфодиссекция; ypN0 — клинически негативная аксилла после НАХТ; ICG — индоцианиновый зелёный; Tc-99m — технеций-99m.