

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

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

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

Официальные оппоненты:

– доктор медицинских наук, профессор **Синюкова Галина Тимофеевна**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно диагностического центра, главный научный консультант, врач ультразвуковой диагностики

– доктор медицинских наук, профессор **Гажонова Вероника Евгеньевна**, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра рентгенологии и ультразвуковой диагностики, профессор кафедры

– доктор медицинских наук, профессор **Титов Константин Сергеевич**, ГБУЗ "Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П.Боткина" департамента здравоохранения города Москвы, научно-клинический отдел, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится 28 декабря 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01 на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес сайта: <https://www.ncrr.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

З.С. Цаллагова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В последние десятилетия в большинстве стран мира регистрируется устойчивая тенденция к увеличению показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения [Макимбетов, Э.К., 2020, Мерабишвили, В.М., 2024]. Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции как наиболее распространенная форма злокачественных опухолей и одна из основных причин онкологической смертности. 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. [Каприн А.Д., 2025; Freihat O., 2025; Giaquinto A.N., 2022].

По данным отечественной статистики в нашей стране в 2025 году было диагностировано 86705 новых случаев РМЖ, из которых 76,2% пришлось на I-II стадии, что делает особенно актуальным вопрос сохранения качества жизни пациенток за счет индивидуализации лечебно-диагностической стратегии и деэскалации хирургического лечения [Каприн А.Д., 2026, Макимбетов Э.К., 2020; Божок, А.А., 2024].

Статус регионарных (аксиллярных) лимфатических узлов (ЛУ) по-прежнему является ключевым прогностическим фактором и детерминантой лечебной тактики при РМЖ. Согласно международным и отечественным рекомендациям (NCCN, ESMO, St. Gallen, Клинические рекомендации Минздрава России, RUSSCO), биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) признана стандартом хирургического стадирования у пациентов с клинически негативными аксиллярными ЛУ (cN0) и размером опухоли, соответствующим cT1-3, что позволяет значительно снизить количество осложнений (лимфедемы, ограничения функции верхней конечности, нейропатии и некоторых других) у подавляющего большинства больных. Точная дооперационная идентификация сигнального лимфатического узла (СЛУ) и оценка его статуса с проведением морфологической верификации остаются нерешенными клинически значимыми задачами [Криворотько П.В., 2020; Петровский, А.В., 2023].

Традиционной методикой детекции СЛУ является радионуклидная лимфосцинтиграфия (в сочетании с другими трассерами: красители, индоцианин зеленый), обладающая высокой, но не абсолютной детекционной

способностью (88–97%) [Zhang-Yin J., 2024]. Эта методика требует специализированного оборудования, лицензируемых специалистов и радиофармпрепаратов и сопряжена 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 [Кондрашкин И.Е., 2025; Alors-Ruiz J., 2024; Liu X., 2023].

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУЗИ) с интрадермальным введением ультразвукового контрастного препарата предоставляет новые перспективы визуализации лимфатических путей и идентификации СЛУ в режиме реального времени на диагностическом или предоперационном этапах. Предварительные данные 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 методиками детекции и регионарного стадирования [Liu X., 2023].

Одним из ключевых вопросов современной онкомаммологии 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 предположении о низкой вероятности скрытого метастатического поражения аксиллярных ЛУ, однако реальная частота такого поражения в когортах больных с первичным хирургическим лечением (up-front) и после неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) при различных биологических подтипах РМЖ остается недостаточно изученной, а статистика – противоречивой [Kim, E.J., 2025].

В связи с развивающимися программами скрининга РМЖ существенная часть пациенток на момент обращения имеет ранние стадии заболевания с клинически отрицательным статусом регионарных ЛУ. Данные исследований свидетельствуют, что при морфологическом исследовании сигнальных и дополнительно удаленных аксиллярных ЛУ у больных, расцениваемых до операции как cN0/ycN0, нередко после выполнения хирургического стадирования (БСЛУ/АЛД) выявляется метастатическое поражение,

приводящее к рестадированию заболевания (с/усN0→p/ypN+) 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 (сN0/усN0) с последующей аксиллярной лимфодиссекцией (АЛД) создает основу для объективной оценки частоты и структуры аксиллярного рестадирования и анализа влияния клинико-патологических и молекулярно-биологических факторов на риск метастатического поражения регионарных ЛУ, что определило мультинаправленность настоящего исследования [Huang T., 2025; Millis, R.R., 2002, Oda G., 2022].

Параллельно увеличиваются научный интерес и практическая значимость КУЗИ с внутривенным введением УЗКП для оценки перфузии первичной опухоли у больных РМЖ. Количественные и качественные параметры перфузии рассматриваются как потенциальные неинвазивные маркеры биологического подтипа опухоли, степени ее злокачественности, прогнозирования статуса аксиллярных ЛУ (B.Wen, 2022, S.Chandola, 2023, X.Gong, 2023). Систематизация этих параметров с разработкой мультипараметрических предиктивных моделей представляет собой актуальное перспективное направление персонализированного подхода в онкомамологии.

Настоящее исследование направлено на комплексное изучение нерешенных аспектов рассматриваемых проблем с применением 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→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→ycT1-3N0.
3. Сравнить частоту клинически значимой конверсии статуса аксиллярных лимфатических узлов (cN0→p/ypN+) 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 (МИ-БСЛУ) 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 мини-инвазивной биопсии сигнального лимфатического узла и окончательного патоморфологического исследования операционного материала, оценить взаимосвязь выявленных метастазов с ключевыми клиничко-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 ($cN0 \rightarrow pN+$) 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 статусом аксиллярных ЛУ 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, отделении 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 ИПО 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 проводил мультипараметрическое ультразвуковое исследование, 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 проведенной работы 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 монографий-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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведено ретроспективно- проспективное когортное исследование. Работа выполнена на базе отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; проспективная часть проводилась в период с июня 2024 по январь 2025 года, ретроспективная – с января 2019 по февраль 2024 года. Ретроспективная часть включала 2 когорты пациенток с первично операбельным инвазивным РМЖ и клинически отрицательным аксиллярным статусом, которым выполнена биопсия СЛУ: 490 пациенток с первичным хирургическим лечением (up-front) и 118 – с операцией после НАХТ. В проспективном исследовании с интрадермальным применением УЗКП проведено 133 и 78 исследований в аналогичных группах. В 1-й когорте в 105 случаях выполнено исследование с внутривенным применением контрастного препарата для оценки контрастирования и перфузии первичной опухоли.

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 – $cT_{is-3}N_{0-1}M_0$), с определенным иммуногистохимическим фенотипом опухоли, которым планируется операция на первом этапе (up-front) или после завершения НАХТ; подписанное согласие на проведение 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 – $cT_{1-3}N_{0-1}M_0$), которым было запланировано проведение хирургического лечения на первом этапе лечения (up-front), с определенным иммуногистохимическим фенотипом опухоли; биопсия опухоли, выполненная не менее 14 дней до проведения исследования. Подписанное согласие на проведение исследования.

Всем пациенткам проведено стандартное предоперационное обследование: мультипараметрическое УЗИ МЖ и регионарных ЛУ, маммография/томосинтез, МРТ МЖ с контрастированием (по показаниям), КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием (по показаниям), сцинтиграфия костей, трепан-биопсия (ТБ) опухоли с гистологическим и ИГХ-исследованием, молекулярно-генетическое тестирование на мутации BRCA1/2. Клиническое и окончательное стадирование проводилось по 8-й редакции классификации TNM (UICC).

Протокол детекции СЛУ с применением радиофармпрепарата. Дизайн исследования предусматривал двойную маркировку СЛУ с использованием УЗКП и РФП, рассматриваемого как «золотой стандарт». В Центре использовали однодневный протокол с коллоидным РФП «Технефит 99mTc», который вводили параареолярно внутрикожно в четыре точки за 3–5 часов до операции; интраоперационную идентификацию СЛУ осуществляли портативным гамма-детектором «GAMMA-FINDER II». Сигнальным являлся ЛУ с максимальной интенсивностью аккумуляции РФП. Интраоперационно оценивали совпадение зоны окрашивания красителем (маркировка выполнялась после проведения МИ-БСЛУ) и зоны максимального накопления РФП; конкордантность фиксировали при совпадении этих зон. После удаления клетчатки с СЛУ проводили повторную радиометрию *ex vivo*, при выявлении зон остаточной радиоактивности в аксиллярной области удаляли дополнительные (несигнальные) ЛУ. Всю удаленную клетчатку с ЛУ направляли на срочное гистологическое исследование.

Протокол детекции СЛУ с применением УЗКП.

Разработка и рутинизация методики интрадермального применения УЗКП Соновью включала поэтапную детекцию СЛУ (патент № 2813026 от 06.02.2024), проведение ТАБ/ТБ с получением материала для цитологического и гистологического исследования – МИ-БСЛУ (патент №2860638 от 21.04.2026) и маркировку выявленного СЛУ (паранодальной клетчатки) раствором синего красителя – индигокармин (патент №2853745 от 26.12.2025); полный цикл занимал в среднем 7–10 минут (рисунок 1).

Этап детекции выполняли в перевязочной на ультразвуковом сканере Resona-9 (Mindray, КНР) в режиме «contrast» и линейным датчиком L14–5WU с использованием УЗКП Соновью (лиофилизат гексафторида серы, Bracco Swiss SA, Швейцария), разрешенного к применению на территории РФ; препарат готовили *ex tempore* согласно инструкции, вводили параареолярно внутрикожно в четыре точки по 0,25 мл, формируя внутрикожное депо.

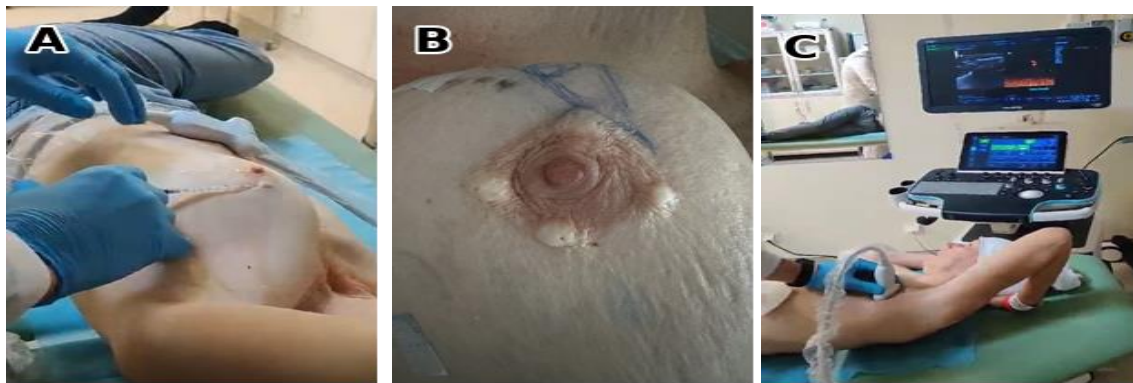


Рисунок 1 – Фото. А– момент введения раствора УЗКП (0,25 мл);
В – раствор с УЗКП введен интрадермально в 4 точки параареолярно;
С – детекция СЛУ с признаками накопления УЗКП в аксиллярной области

Для снижения разрушения микропузырьков УЗКП механический индекс снижали до $MI=0,1-0,4$, последовательно сканируя ареолярную зону, МЖ, лимфатические сосуды, подмышечную область (начиная с нижней группы ЛУ) до момента визуализации контрастированного СЛУ и дополнительных контрастированных структур. Контрастированное изображение СЛУ и лимфатических протоков сопоставляли с серошкальным режимом на соседнем окне экрана для уточнения ультразвуковых характеристик ЛУ.

Стратификация риска аксиллярного рестадирирования (сN0→p/ypN+) у больных первично-операбельным раком молочной железы (ретроспективное исследование).

В ретроспективный анализ были включены больные, которым на первом этапе лечения проведено радикальное хирургическое лечение up-front (когорта 1, n=490) или операция выполнена после НАХТ (когорта 2, n=118). Всем пациенткам с целью регионарного стадирования выполнена БСЛУ с расширением объема до АЛД при выявлении макрометастазов в СЛУ.

Когорта 1 (с операцией up-front). Средний возраст больных составил 55,5 лет. Распределение больных по клинической стадии: cT1a-cN0M0 – 68,1% (n=334), cT2N0 – 27,4%, cT3N0 – 0,8%, мультицентричный рост – в 11,8% случаев. Распределение по биологическим подтипам: люминальный А – 36,3%, люминальный В HER2-негативный – 47,6%, люминальный В HER2-позитивный – 6,5%, нелюминальный HER2-позитивный – 2,4%, трижды-негативный – 7,1%.

Органосохраняющие операции выполнены в 42,2% случаев, мастэктомия – в 57,8%. Среднее количество удаленных ЛУ при БСЛУ составило 2,9: один СЛУ – 14,5%, два – 27,8%, три – 29,6%, ≥ 4 – 28,1%. Частота выполнения АЛД возрастала с количеством пораженных СЛУ: 78,4% – при

одном, 96,6% – при двух и 100% – при трех пораженных ЛУ. При АЛД в среднем удаляли 11,5 ЛУ (3–23); в 66% случаев – более 10, дополнительно метастазы в не-СЛУ выявлены у 33% пациентов.

После выполнения БСЛУ метастатическое поражение выявлено у 22,1% пациенток (108/490). В большинстве случаев был поражен один СЛУ (68,5%), реже – два (26,7%) и три (4,8%). При АЛД метастазы в неСЛУ обнаружены у 33% пациенток (30/91): в 40% случаев был поражен один ЛУ, в 16,7% – два или три, и в 26,6% – более четырех ЛУ. Микрометастазы (<2 мм) выявлены у 17,6% пациенток, макрометастазы – в 82,4% случаев. В группе pN0 зарегистрированы единичные случаи ИОК (pN0(i+)), не повлиявшие на стадирование. Итоговое распределение статуса ЛУ составило: pN0 –77,9%, pN1mi –3,9%, pN1 –14,9%, pN2 –2,5%, pN3 –0,9%. Частота конверсии cN0→pN1–3 достигла 22,1%, клинически значимого послеоперационного рестадирования (без микрометастазов в ЛУ) –18,2%.

Анализ частоты конверсии cN0→pN1–3 в зависимости от биологического подтипа РМЖ в когорте 1 выявил статистически значимые различия ($p<0,001$). Наибольшая частота конверсии отмечена при люминальном В HER2-негативном подтипе (27,5%); при других подтипах она не превышала 18%. 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 (около 14%, $p=0,017$). 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, $p=0,017$.

Когорта 2 (операция после НАХТ). Средний возраст пациенток составил 49,3 лет. В большинстве случаев выявлялись агрессивные биологические подтипы РМЖ: ТНР МЖ (40,7% случаев), HER2-позитивные подтипы (27,1%), что отражает действующие клинические рекомендации по алгоритму лечения данной категории пациентов.

Негативный статус аксиллярных ЛУ как на этапе клинического стадирования (cN0), так и после НАХТ (усN0) был установлен у всех пациенток. Органосохраняющие операции выполнены в 45,8% случаев, мастэктомия – в 54,2%. БСЛУ выполнена всем пациенткам (100%); среднее число удаленных СЛУ составило 3,3, в 66,1% случаев удалялось не более трех СЛУ. При выполнении БСЛУ метастатическое поражение СЛУ выявлено в 11,9% случаев (14/118), преимущественно метастазы выявлены в одном ЛУ

(78,6%), в двух и трех ЛУ – 14,3% и 7,1% случаев соответственно. При последующей АЛД метастазы в единичном неСЛУ обнаружены у 4 пациенток (33,3%). Макрометастазы выявлены в 85,7% случаев (12/14); микрометастазы – в 2 случаях (14,3%), ИОК не обнаруживались.

Таким образом, в когорте 2 показатель конверсии статуса $cN0 \rightarrow ucN0 \rightarrow upN1-3$ составил 11,9% случаев (14/118), клинически значимое рестадиrowание – 10,2% случаев (12/118). Итоговое распределение upN -статуса: $upN0$ – 88,1%, $pN1mi$ – 1,7%, $pN1$ – 9,3%, $pN2$ – 0,9%.

При анализе частоты конверсии $cN0 \rightarrow ucN0 \rightarrow upN1-3$ в зависимости от биологического подтипа РМЖ в когорте 2 наибольшая частота конверсии $cN0 \rightarrow ucN0 \rightarrow upN1-3$ отмечена при люминальном В HER2-негативном подтипе (20,6%), при других подтипах $\leq 11\%$; $p=0,01$ (рисунок 2). Частота клинически значимого рестадиrowания (без микрометастазов в ЛУ) также была максимальной при данном подтипе (17,6%) и превышала показатели при HER2-позитивных и ТН РМЖ (6,3% и 8,3% соответственно; $p=0,023$).

Полученные данные свидетельствуют о значительной частоте скрытого метастатического поражения аксиллярных ЛУ у больных первично-операбельным РМЖ с клинически негативным аксиллярным статусом (22,1% в когорте up -front, 11,9% – после НАХТ), что подтверждает необходимость оптимизации и персонификации дооперационного аксиллярного стадирования. Наибольший риск аксиллярного рестадиrowания отмечен при люминальном В HER2-негативном подтипе, что требует точного стадирования и осторожной деэскалации аксиллярного хирургического лечения (рисунок 2).

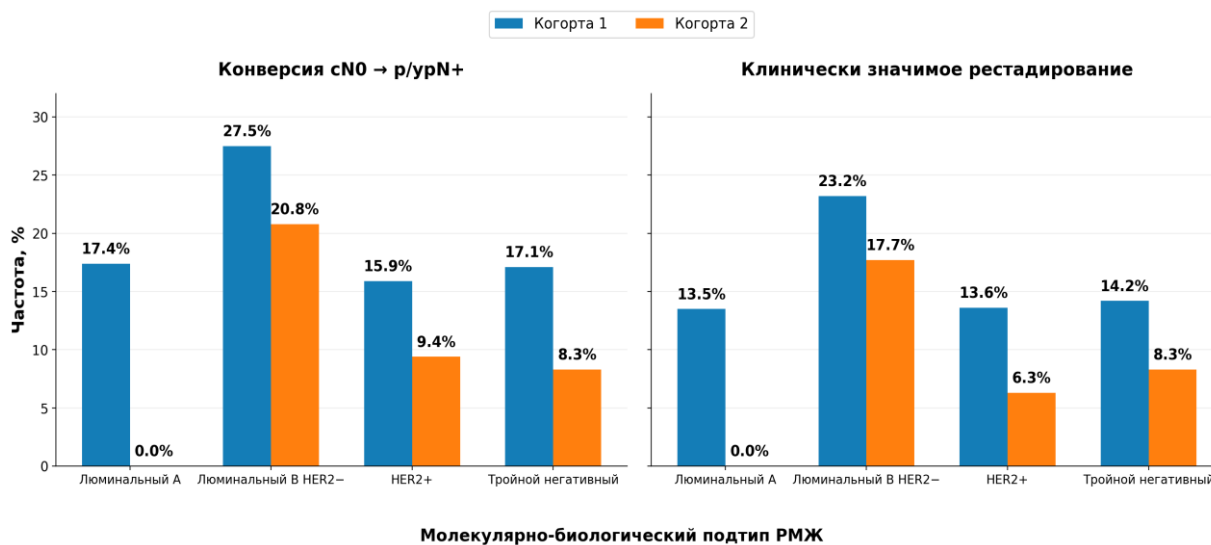


Рисунок 2 – Диаграммы, отражающие частоту общей и клинически-значимой конверсии клинически-негативного аксиллярного статуса ($cN0 \rightarrow p/upN+$), в зависимости от молекулярно-биологического подтипа РМЖ в двух когортах

Результаты ретроспективного анализа подтвердили необходимость разработки более эффективных диагностических алгоритмов для оценки статуса регионарных ЛУ на этапе клинического стадирования с целью оптимизации лечебной тактики и отбора пациенток для раннего начала системной терапии, что послужило основанием для проведения проспективного этапа исследования.

Результаты применения методики ультразвукового контрастирования с интрадермальным введением ультразвукового контрастного препарата при детекции и прогнозировании статуса сигнального лимфатического узла.

В общей когорте (n=211) при проведении КУЗИ СЛУ был выявлен в 94,8% случаев (всего выявлено 228 СЛУ), при использовании РФП – в 90,0%, при комбинированной трассировке – в 96,7% случаев (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели детекции сигнального лимфатического узла при использовании УЗКП (Соновью) и РФП (Технефит)

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
1 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
Общая 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

Конкордантность между КУЗИ и РФП составила 91%. Методика КУЗИ продемонстрировала не меньшую эффективность по сравнению с РФП: разница составила +4,7% (95% ДИ -0,4–10%), что соответствовало критерию non-inferiority.

В 1-й группе с операцией up-front (n=133) частота детекции СЛУ с применением УЗКП составила 97,0%, при использовании РФП – 91,7%, при комбинированной трассировке – 97,7%; конкордантность – 93%, разница для non-inferiority – +5,4% (95% ДИ -0,5–11,5%). Во 2-й группе (после НАХТ, n=78) частота детекции СЛУ составила 91,0% при трассировке УЗКП, 87,2% – с

использованием РФП, 94,9% – при комбинированной трассировке; конкордантность – 88%, non-inferiority +3,9% (95%ДИ -6,3–14,1%) (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели частоты детекции, конкордантности и non-inferiority с использованием методик с применением УЗКП и РФП

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

По результатам окончательного гистологического исследования метастатическое поражение СЛУ выявлено у 61 из 211 пациенток (28,9%): у 33 из 133 (24,8%) в 1-й группе и у 28 из 78 (35,9%) во 2-й группе. В группе с метастатическим поражением ЛУ частота детекции СЛУ при КУЗИ составила 95,1%, с использованием РФП – 91,8%; в группе без метастатического поражения ЛУ (n=150) – 94,7% и 89,3% соответственно (p=0,71).

При анализе диагностической эффективности КУЗИ в общей когорте выявлено 6 ложноотрицательных случаев и отсутствие ложноположительных. К ложноотрицательным отнесены 2 случая метастазов в интрамаммарных ЛУ и 4 случая, когда при окончательном гистологическом исследовании были выявлены метастазы в аксиллярных ЛУ, но КУЗИ идентифицировало другой ЛУ. Исходя из полученных данных диагностические показатели методики КУЗИ при аксиллярном стадировании в общей когорте составили: чувствительность – 91%, специфичность – 100%, точность – 97,1%.

Классификация паттернов контрастирования и прогнозирование статуса СЛУ.

Качественная и количественная оценка контрастирования СЛУ с применением УЗКП позволяет стандартизировать характеристику лимфатической перфузии, объективизировать интерпретацию изображения и выявлять паттерны, ассоциированные с метастатическим поражением.

На основании систематизации результатов КУЗИ с интрадермальным применением УЗКП разработана оригинальная классификация паттернов контрастирования СЛУ. Паттерн I – равномерное накопление УЗКП, без дефектов перфузии; паттерн II – однородное распределение со слабым усилением; при гетерогенном распределении УЗКП ЛУ стратифицировали по

объему аконтрастных зон: паттерн III –очаговые дефекты менее 50% объема ЛУ; паттерн IV –дефекты более 50%; паттерн V – дефекты более 50% с периферическим распределением УЗКП; паттерн VI – аконтрастный тип с визуализацией контрастированного протока, достигающего ЛУ, который визуализировался в серо-шкальном режиме (рисунок 3).

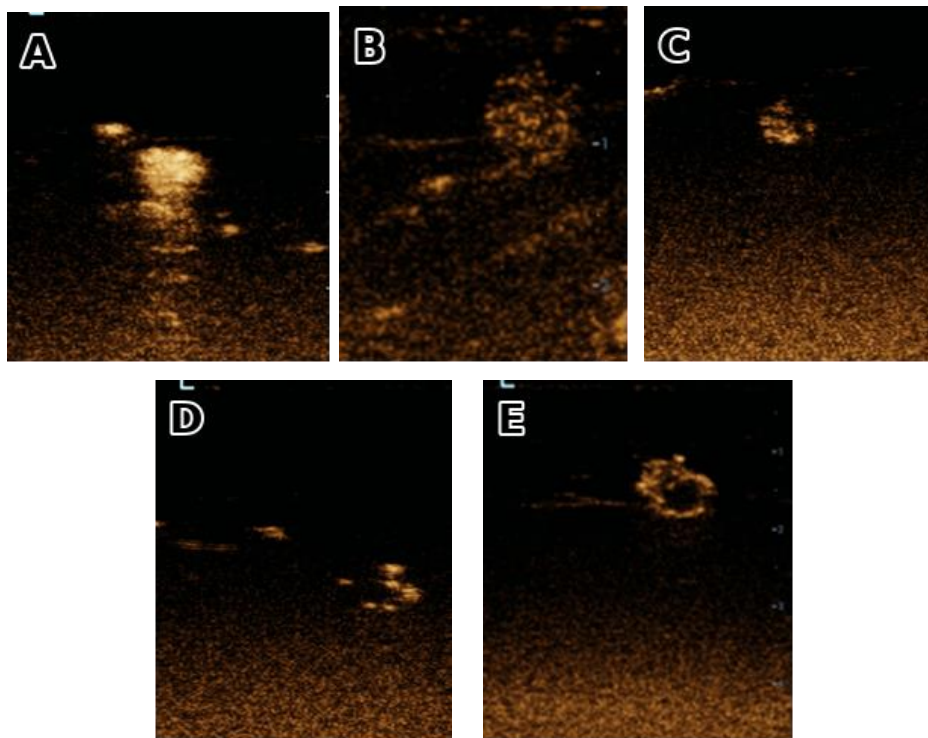


Рисунок 3 – Паттерны ультразвукового контрастирования.
Эхограммы: **A** - I тип, **B** –II тип, **C**– III тип, **D** – IV тип, **E** – V тип

Коэффициент каппы Коэна составил 0,95 (по шкале Landis–Koch соответствует почти полному согласию), что свидетельствуют о высокой межнаблюдательной воспроизводимости предложенной стратификации и подтверждает ее надежность для клинического применения.

Паттерны I–III характеризовали преимущественно ЛУ без метастазов (в 1 когорте – 86,3%, 86,4% и 70,6 % соответственно, во 2 когорте –73,9%, 83,3% и 50,0% соответственно). Паттерны IV–VI демонстрировали высокую ассоциацию с метастатическим поражением в 1 когорте: паттерн IV – в 87,5% случаев, паттерн V – в 71,4% случаев, паттерн VI – в 100% случаев. Во 2-й когорте отмечена тенденция к более высокой частоте метастатического поражения при гетерогенных и аконтрастном паттернах, однако статистически значимых различий между паттернами по наличию метастазов, числу пораженных ЛУ и типу метастазов не выявлено ($p > 0,05$).

В общей когорте неоднородные паттерны распределения УЗКП (IV–V) статистически значимо ассоциировались с большим числом пораженных

аксиллярных ЛУ. Паттерн IV чаще ассоциировался с поражением двух и более ЛУ (общий тест $p < 0,001$; попарные сравнения $p = 0,010-0,027$), паттерн V был связан с наличием трех пораженных ЛУ ($p = 0,042$).

При макрометастазах выявлена статистически значимая зависимость от паттерна распределения УЗКП ($p < 0,001$): частота существенно выше при паттернах IV–VI (57,1–65,2%) по сравнению с I–II паттернами (15–16%): I–IV, I–V и II–IV, $p = 0,010-0,028$; для микрометастазов и ИОК различий не выявлено ($p > 0,05$). Следовательно, паттерны IV–VI могут рассматриваться как прогностические признаки клинически значимых макрометастазов и учитываться при планировании объема регионарной хирургии (таблица 3).

Таблица 3 – Диагностические показатели КУЗИ и стратификации по паттернам у больных в когортах с первичным хирургическим лечением и после НАХТ

Когорта	1 когорта					2 когорта					Общая когорта				
Показатель	Чув, %	Спец, %	Точ., %	PPV	NPV	Чув, %	Спец, %	Точ., %	PPV	NPV	Чув., %	Спец, %	Точ., %	PPV	NPV
I и выше	94,1	20,0	25,6	0,25	0,500	92,9	10,0	40	0,37	0,71	93,5	4,7	30,8	0,29	0,64
II и выше	64,7	65,7	65,4	0,39	0,84	71,4	44,0	54	0,42	0,73	67,7	58,4	61,1	0,40	0,81
III и выше	55,9	84,8	77,4	0,56	0,85	64,3	64,0	64	0,50	0,76	59,7	77,9	72,5	0,53	0,82
IV и выше	41,2	97,0	82,7	0,82	0,83	46,4	74,0	64	0,50	0,71	43,5	89,3	75,8	0,63	0,79
V и выше	20,6	98,0	78,2	0,78	0,78	17,9	88,0	63	0,46	0,69	19,4	94,6	72,5	0,60	0,74
VI / VI и выше	5,9	100	75,9	1,0	0,79	7,1	94,0	63	0,40	0,64	6,5	98,0	71,1	0,57	0,72

Таким образом, паттерн IV и выше обеспечивают высокую специфичность, поэтому могут использоваться в алгоритмах с приоритетом избегания ложноположительных результатов, например, при планировании инвазивных вмешательств и объема регионарной хирургии

ROC-анализ качественной модели в общей когорте, основанной на паттернах контрастирования, продемонстрировал умеренную способность прогнозирования метастазов в СЛУ: $AUC = 0,68$ ($p < 0,0001$); в 1 когорте – 0,72, во 2 когорте – 0,62.

Для объективизации оценки лимфодинамики в СЛУ были выявлены количественные параметры динамического контрастирования, которые

статистически значимо различались между паттернами: в общей когорте PKI, AT, AS, SR и FT ($p < 0,001$), RT ($p = 0,0091$), что подтверждает их диагностическую значимость (таблица 4).

Таблица 4 – Средние значения количественных показателей I–V паттернов контрастирования 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

Комбинированная модель, основанная на стратификации по паттернам контрастирования и включающая количественные показатели, продемонстрировала улучшение диагностической эффективности по сравнению с изолированными моделями (рисунок 4).

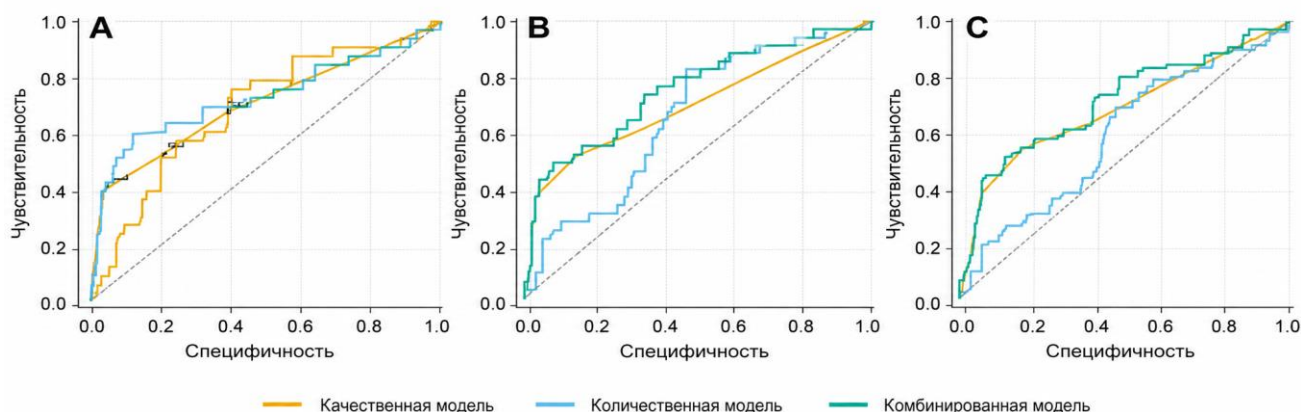


Рисунок 4 – ROC-кривые моделей прогнозирования метастатического поражения СЛУ в 1 когорте (А), 2 когорте (В), общей когорте (С)

В 1-й когорте площадь под ROC-кривой составила 0,728 при пороге Юдена 0,347, чувствительность – 60,6%, специфичность – 87,2%, точность – 80,3%. Во 2-й когорте AUC достигла 0,74, чувствительность – 72,1%, специфичность – 69,2%, точность – 71,3%. В общей когорте AUC составила 0,709 при чувствительности 52,0% и специфичности 86,0% (рисунок 4).

Прогнозирование статуса СЛУ с применением мультипараметрического подхода (УЗИ с применением УЗКП и данных серошкального режима).

У пациенток обеих групп проведена оценка ультразвуковых характеристик ЛУ в В-режиме (поперечный и продольный размеры, толщина и равномерность коркового слоя) и режиме ЦДК (хилусный/нехилусный тип кровотока), данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сводные качественные и количественные характеристики сигнального лимфатического узла в В/ЦДК-режимах

Группа	Продольный размер, медиана, мм	Поперечный размер, медиана, мм	Толщина корки, медиана, мм	Равномерность кортекса да/нет	Кровоток хилус/нехилус
1 группа n=133	15,00 [14,00; 18,00]	7,00 [6,00; 9,00]	2,60 [1,90; 3,10]	89/44	92/41
2 группа n= 78	16,50 [15,00; 18,00]	9,00 [7,00; 10,75]	3,00 [2,42; 3,90]	33/45	25/53
Общая группа n=211	16,00 [14,00; 18,00]	8,00 [6,00; 10,00]	2,80 [2,10; 3,30]	122/89	117/94

В общей когорте наиболее высокой диагностической значимостью обладала толщина кортекса ($AUC=0,86$); при пороге 2,8 мм чувствительность составила 89,4%, NPV – 93,0%. Поперечный размер демонстрировал умеренную дискриминативную способность ($AUC=0,68$), показатели типа кровотока и равномерности кортекса имели ограниченную диагностическую ценность: $AUC=0,60$ и $0,57$ соответственно. Продольный размер оказался малоинформативным – $AUC=0,53$ (рисунок 5).

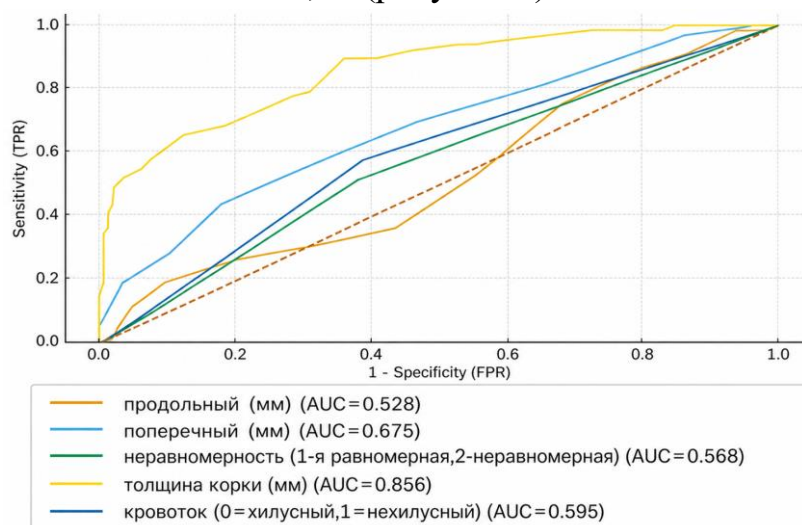


Рисунок 5 – Сводные ROC-кривые для отдельных ультразвуковых признаков лимфатических узлов в общей когорте

Толщина коркового слоя у пациенток после НАХТ была статистически значимо больше ($t=-4,521$; $p<0,0001$), что соответствует выраженной величине эффекта.

Таким образом, поперечный размер ЛУ и толщина кортекса являются наиболее чувствительными ультразвуковыми параметрами изменений у пациенток после НАХТ; также чаще выявлялись неравномерный кортекс ($\chi^2=12,209$; $p=0,0005$; $\Phi=0,241$) и нехилусный тип кровотока ($\chi^2=27,426$; $p<0,0001$; $\Phi=0,361$), данные обобщены в таблице 6.

Таблица 6 – Диагностическая эффективность ультразвуковых признаков (В-режим и ЦДК) лимфатических узлов; $n=211$

Признак	AUC (95% ДИ)	Чув-ть, %	Спец-ть, %	Точ-ть, %	PPV, %	NPV, %
Продольный (мм)	0,53 (0,45–0,61)	19,7	90,3	68,2	48,1	71,2
Поперечный (мм)	0,68 (0,60–0,75)	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)	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

Сравнительный анализ четырех диагностических стратегий показал, что включение признаков В- и ЦДК-режимов в комбинированную КУЗИ-модель повышает эффективность прогнозирования метастатического поражения СЛУ. Мультипараметрическая модель ($k+TIC+B$ -режим) продемонстрировала площадь под ROC-кривой (AUC) на уровне 0,753, чувствительность – 67,2%, специфичность – 80,0% и точность 76,2%.

Клинический мультипараметрический калькулятор прогнозирования метастаза в СЛУ.

В рамках исследования на основе бинарной логистической регрессии с включением предикторов (паттерн контрастирования, PKI, RT, FT, толщина кортекса, тип кровотока) разработан клинический калькулятор, реализованный в виде табличного инструмента для практического использования (ссылка в сети интернет – <https://disk.yandex.ru/i/yORr5Ag5DR58Sg>). Разработанный калькулятор позволяет до операции с высокой точностью стратифицировать пациенток на группы низкого (<35%), промежуточного (35–60%) и высокого (>60%) риска

метастатического поражения СЛУ, что обеспечивает научно обоснованную маршрутизацию и персонализацию объема аксиллярного вмешательства.

Модель разработана на выборке настоящего исследования и требует внешней валидации и калибровки в независимых когортах. У пациенток после НАХТ, вследствие ремоделирования ЛУ и сглаживания различий по паттернам, необходима отдельная оценка пороговых значений и калибровка. Решения в диапазоне промежуточного риска следует принимать учитывая индивидуальные клинические данные и действующие рекомендации.

Персонализация аксиллярного стадирования на основе МИ-БСЛУ, выявленного методикой контрастного ультразвукового исследования.

Верификация СЛУ на диагностическом этапе является ключевым компонентом аксиллярного стадирования РМЖ, обеспечивая морфологическое подтверждение регионарного статуса до операции или НАХТ, что повышает точность стратификации риска регионарного метастазирования и обоснованность выбора лечебной тактики, определяя значение МИ-СЛУ как инструмента персонализированного планирования лечения.

МИ-БСЛУ выполнялась под ультразвуковой навигацией в режиме реального времени: после идентификации СЛУ методикой интрадермального КУЗИ производилась прицельная ТАБ и ТБ выявленного ЛУ под ультразвуковым контролем (патент №2860638 «Способ проведения предоперационной биопсии сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы»), после выполнения биопсии проводилась маркировка выявленного СЛУ красителем для поиска ЛУ при проведении БСЛУ (патент №2853745 «Способ предоперационной маркировки сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы с использованием препарата Индигокармин»). Диагностическая точность методов верификации при МИ-БСЛУ валидирована с использованием окончательного гистологического исследования операционного материала. После МИ-БСЛУ зарегистрировано одно осложнение – подкожная гематома аксиллярной области с распространением на переднюю грудную стенку, клинически проявившаяся через 3 часа после биопсии.

Диагностическая эффективность гистологической верификации СЛУ, идентифицированного с применением УЗКП.

Из анализа исключены 10 наблюдений с неинформативным биоптатом (не содержащим ткани лимфоузла), в 4 из которых по данным окончательного гистологического исследования выявлены метастазы. Диагностическая эффективность гистологической верификации оценена в 190 наблюдениях при частоте метастатического поражения 28,9%. Метод продемонстрировал высокую специфичность (99,3%) и низкую частоту

ложноположительных заключений (1 случай) при умеренной чувствительности (54,5%, 30 истинно положительных и 25 ложноотрицательных результатов). Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 96,8% и 84,3% соответственно, точность – 86,3%, согласие с окончательным гистологическим исследованием – высокое (κ Коэна = 0,618). При стратификации по размеру метастазов чувствительность для макрометастазов составила 58,8% (95% ДИ 45,2–71,2%) при специфичности 100,0%, тогда как для микрометастазов чувствительность была существенно ниже – 6,7% (95% ДИ 3,0–56,4%), что указывает на ограниченную способность метода выявлять субклинические очаги.

Цитологическая верификация выполнялась классическим (n=197) и жидкостным (n=194) способами. Классическая цитология показала более высокую диагностическую эффективность (чувствительность 74,6%, точность 91,9%, AUC 0,869) по сравнению с жидкостной (69,0%, 90,2%, AUC 0,841) при равной специфичности и PPV (100%).

Комплексное применение обеих методик повысило чувствительность до 77,4% и точность до 92,4% (AUC 0,883), сохранив специфичность и PPV на уровне 100%. При этом чувствительность для макрометастазов достигала 81,8% (точность 94,2%, AUC 0,91), тогда как для микрометастазов оставалась низкой (50%), что указывает на них как на основной источник ложноотрицательных результатов.

Разработанная стратегия **комбинированной верификации**, предусматривающая одновременное применение цитологической и гистологической верификации, позволила повысить диагностические показатели (чувствительность – 79,3%, специфичность – 99,2%, точность – 93,1%). Стратификация по типу метастаза подтверждает клинически закономерное нарастание показателя с максимальным значением в группе клинически значимых макрометастазов – 82,4% (таблица 7).

Таблица 7 – Диагностические возможности комбинированного 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

Диагностическая эффективность МИ-БСЛУ в зависимости от риска выявления метастазов по данным УЗИ (стратификация по LN-RADS).

Верификация СЛУ, идентифицированного при КУЗИ, обеспечивает дооперационную морфологическую оценку регионарного статуса, включая пациенток без явных ультразвуковых признаков метастазирования. Неселективный дизайн исследования, охватывающий пациенток разного риска, отличает его от работ, ограниченных подозрительными ЛУ, и влияет на чувствительность и согласованность метода.

Стратификация по шкале LN-RADS (1–3 и 4–5) позволяет корректно оценить диагностическую эффективность МИ-БСЛУ в зависимости от клинического сценария: в группе высокого риска положительный результат определяет тактику НАХТ и объем регионарной хирургии, тогда как отрицательный требует сопоставления с клинико-ультразвуковыми данными. В группе LN-RADS 1–3 чувствительность верификации макрометастазов составила 42,9% для гистологического метода, 68,2–77,3% для цитологических методов и максимальные 81,8% при их комбинации; для микрометастазов показатели закономерно снижались (25,0%, 50,0% и 75,0% соответственно), а для единичного случая ИОК все методы показали нулевую чувствительность. В группе LN-RADS 4–5 чувствительность выявления макрометастазов была стабильно выше (70,0–78,8%), достигая максимума 81,8% при комбинированной верификации, что подтверждает наибольшую диагностическую ценность метода для клинически значимых метастазов (таблица 8).

Таблица 8 – Чувствительность (%) методов верификации СЛУ, выявленного методикой КУЗИ, в когорте низкого (LN-RADS 1–3) и высокого (LN-RADS 4–5) риска выявления метастаза в зависимости от типа метастаза

Метод верификации	Макрометастаз		Микрометастаз	
	LN-RADS 1–3	LN-RADS 4-5	LN-RADS 1–3	LN-RADS 4-5
Гистология (ТБ)	42,9 (24,5–63,5)	70,0 (52,1–83,3)	25,0 (4,6–69,9)	0,0
Цитология классическая (ТАБ)	77,3 (56,6–89,9)	78,8 (62,2–89,3)	50,0 (15,0–85,0)	0,0
Цитология жидкостная (ТАБ)	68,2 (47,3–83,6)	71,9 (54,6–84,4)	50,0 (15,0–85,0)	50,0 (9,5–90,5)
Комбинированная (ТБ+ТАБ)	81,8 (61,5–92,7)	81,8 (65,6–91,4)	75,0 (30,1–95,4)	50,0 (9,5–90,5)

В группе LN-RADS 4–5 положительный результат комбинированной верификации также ассоциировался с высокой метастатической нагрузкой на

аксиллярный лимфатический коллектор (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.

Диагностические возможности КУЗИ первичной опухоли для прогнозирования биологических подтипов рака молочной железы и статуса сигнального лимфатического узла

Молекулярно-биологические подтипы РМЖ различаются клиническим течением, прогнозом и особенностями ангиоархитектоники, что определяет интерес к неинвазивной оценке перфузионных характеристик опухоли методом КУЗИ. Целью данного этапа стал анализ качественных и количественных перфузионных параметров в зависимости от молекулярного подтипа, HER2-статуса и степени злокачественности для разработки неинвазивных подходов, дополняющих морфологическое и ИГХ-исследование.

В исследование включены 105 пациенток с первично-операбельным РМЖ стадий cT1–3N0–1M0 (средний возраст $53,9 \pm 12,6$ лет), получавших хирургическое лечение первым этапом. Распределение по подтипам: люминальный А – 30,5%, люминальный В HER2-негативный – 56,2%, люминальный В HER2-позитивный – 5,7%, нелюминальный HER2-позитивный – 1,9%, ТН РМЖ – 5,7%; по степени злокачественности G1/G2/G3 – 10,5%/61,9%/27,6%. Исследование выполнялось не ранее 14 дней после трепан-биопсии во избежание влияния постбиопсийных изменений. Воспроизводимость метода подтверждена высокими значениями к Коэна (0,669–0,838) по шести качественным параметрам, что обосновывает его применимость в клинической практике. Типичная КУЗИ-картина злокачественного процесса включала гиперинтенсивное (85%) и гетерогенное (75%) накопление контраста, нечеткие контуры узла (77%), быстрый wash-in (78%) и ускоренный wash-out (73%).

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 и распределение УЗКП, нечеткие контуры опухолевого узла (77%), быстрые показатели wash-in (78%) и ускоренный wash-out (73%), составляющие основу для дифференциации злокачественного процесса.

Предсказательная ценность КУЗИ в определении молекулярных подтипов рака молочной железы.

В исследовании люминальные подтипы РМЖ выявлены у 97 пациенток (92,4%); нелюминальные – у 8 (7,6%), включая 6 HER2-позитивных и 2 случая ТН РМЖ (все случаи отнесены к стадии pT1b-cN0M0).

Анализ качественных параметров КУЗИ не выявил статистически значимых различий между люминальными и нелюминальными подтипами РМЖ. Вместе с тем выявлены тенденции, отражающие особенности ангиоархитектоники нелюминальных опухолей: быстрое вымывание контраста ($p=0,10$) и его быстрое накопление ($p=0,19$), потенциально значимые в составе комбинированной модели (рисунок 6).

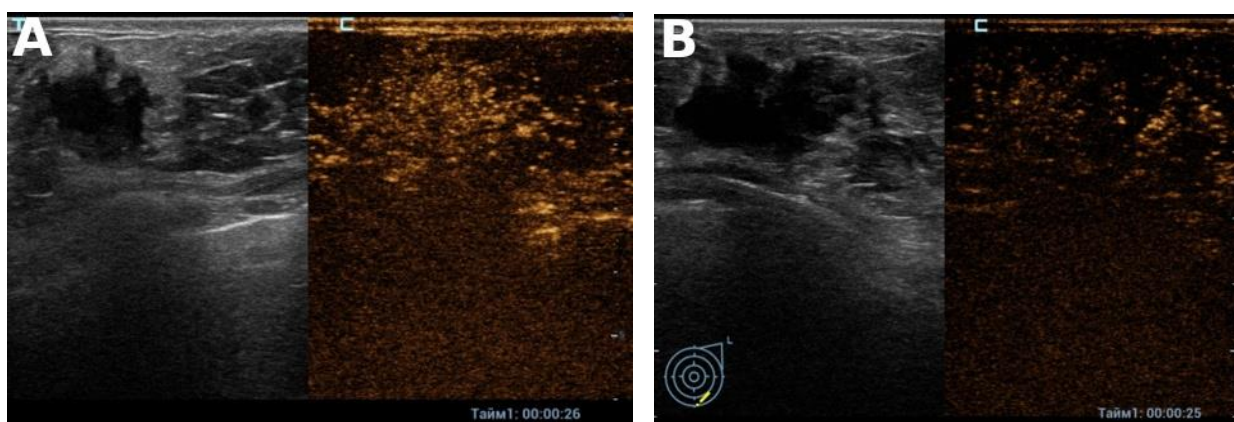


Рисунок 6 – Эхограммы. КУЗИ с внутривенным введением УЗКП:

А – HER2-позитивный РМЖ – (быстрое и гиперинтенсивное накопление УЗКП), В – люминальный В HER2-негативный РМЖ (гетерогенное распределение УЗКП, множественные дефекты перфузии)

В качестве ключевого дифференциального количественного предиктора был выделен показатель ТТР (для люминальных опухолей медиана 9,89 с, для нелюминальных – 6,51 с, $p<0,05$), среди качественных параметров – наличие дефектов перфузии (исключительно у люминальных подтипов, в 14,4% случаев) и быстрое вымывание УЗКП (таблица 9).

Оптимальная модель включала количественные параметры DT/2 и DS, а также качественные признаки быстрого вымывания УЗКП и дефектов перфузии. Показатель ТТР, значимый при изолированном анализе ($p<0,05$), не был включен в модель, т.к. отбор предикторов основывался на диагностической эффективности (AUC и индекс Юдена), независимо от уровня статистической значимости отдельных предикторов. При многокомпонентном анализе взаимная корректировка коэффициентов и корреляция между предикторами могли снижать значимость отдельных факторов. При оптимальном пороге чувствительность модели составила

75,0%, специфичность – 86,6%, точность – 85,7% (идентифицировано 6 из 8 опухолей нелюминальных подтипов и 84 из 97 – люминальных).

Таблица 9– Характеристики КУЗИ люминальных/нелюминальных подтипов рака молочной железы

Показатель	Люминальные (HR+), n=97	Нелюминальные 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 распределение УЗКП	22,7%	37,5%
Медиана ТТР, 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

Предсказательная ценность КУЗИ в определении HER2-статуса первичной опухоли.

Наиболее информативными дифференциальными признаками определены: скорость вымывания, сопоставимая с паренхимой (HER2-позитивные – 37,5%, HER2-негативные – 16,5%, $p=0,15$), и нечеткие контуры опухоли (100,0% и 76,3% соответственно, $p=0,19$). Дефекты перфузии, ранее описанные как специфичный признак ТН РМЖ ($AUC=0,905$), наблюдались только при опухолях HER2-негативного статуса и отсутствовали при HER2-позитивном статусе (рисунок 7).

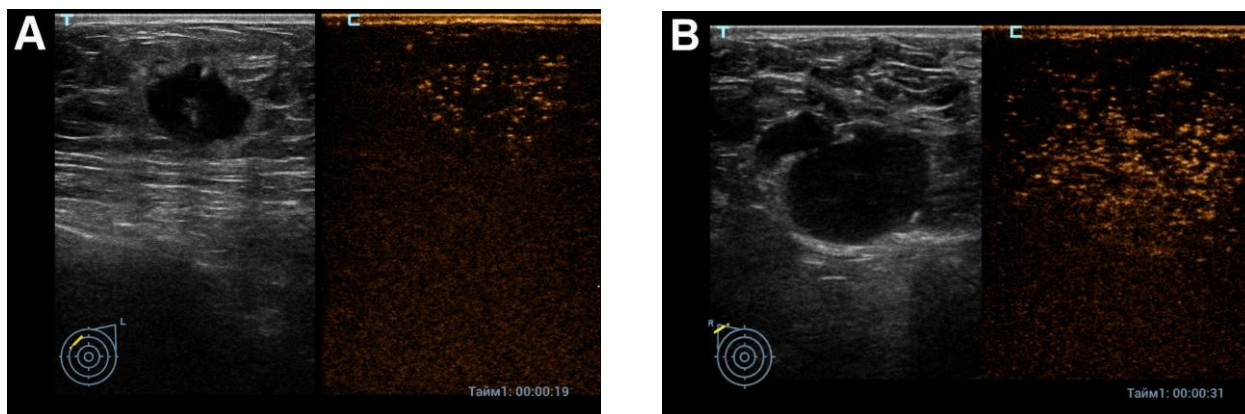


Рисунок 7 – Эхограммы. КУЗИ с внутривенным введением УЗКП:

А– трижды-негативный РМЖ (нечеткие контуры, множественные дефекты перфузии, быстрое вымывание УЗКП), В – люминальный В HER2-позитивный РМЖ (быстрое накопление и равномерное распределение УЗКП)

Показатель времени поступления УЗКП (АТ) был ниже при HER2-позитивных опухолях по сравнению с HER2-негативными (0,27с и 0,30 с соответственно), что свидетельствует о более быстром поступлении УЗКП в опухолях HER2-позитивного статуса. Показатели wash-out различались между группами: при HER2-позитивных опухолях быстрое вымывание УЗКП наблюдалось в 50% случаев, тогда как при HER2-негативных – в 73%; случаев замедленного вымывания не выявлено.

Оптимальная качественно-количественная модель для определения HER2-статуса (AUC=0,938) включала АТ, DS, быстрые wash-in и wash-out УЗКП. Чувствительность составила 100,0% (8/8), специфичность – 87,6% (85/97), точность – 88,6%.

Предсказательная ценность КУЗИ для оценки степени дифференцировки опухоли.

Статистически значимых качественных предикторов степени злокачественности не выявлено; наиболее информативными оказались однородное накопление УЗКП (33,3% при G3 против 19,4% при G1–2; $p=0,14$) и отсутствие дефектов перфузии (94,4% при G3), при этом опухоли G3 демонстрировали тенденцию к более быстрым wash-in и wash-out.

Среди количественных параметров значимых предикторов также не установлено; наиболее информативными были DT/2 ($p=0,36$) и BI ($p=0,39$), а медиана DS при G3 оказалась менее отрицательной (–0,08 против –0,10), отражая более пологую фазу вымывания контраста. Оптимальная комбинированная модель (короткое АТ, низкий AS, отсутствие замедленного wash-in и дефектов перфузии) показала умеренную дискриминационную способность: AUC=0,689; чувствительность – 80,6%, специфичность – 58,2% (таблица 10).

Таблица 10 – 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– АТ + DS + медленное накопление + быстрое вымывание	0,846	83,3	86,0	85,7
G3 / G1–2 АТ + AS + медленное накопление + дефекты перфузии	0,689	80,6	58,2	66,0

КУЗИ первичной опухоли как предиктор аксиллярного статуса.

По данным окончательного гистологического исследования, метастазы в аксиллярных ЛУ выявлены у 29 из 105 пациенток (27,6%); 25 макро- и 4 микрометастаза. Среди качественных признаков наиболее значимым предиктором оказался медленный wash-out УЗКП – в 34,5% пациенток с N+ (OR=6,87, $p<0,001$). Метастатическое поражение ЛУ также ассоциировалось с более низкими значениями PI (12,65 и 15,28 соответственно; $p=0,023$) и AS (0,20 и 0,42 соответственно; $p=0,004$), а также менее отрицательными значениями DS (–0,05 против –0,11; $p=0,001$), что соответствует замедленному вымыванию УЗКП.

Комбинированная модель, включающая параметры быстрого wash-in, медленного wash-out, DS и PI, продемонстрировала высокую дискриминационную способность в отношении прогнозирования метастатического поражения: AUC составила 0,834, чувствительность – 69,9%, специфичность – 88,2%, точность – 82,9%.

Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной применимости модели для неинвазивной предоперационной стратификации риска лимфогенного метастазирования и обоснования объема хирургического вмешательства.

Таким образом, включение комбинированных качественно-количественных моделей КУЗИ в предоперационный диагностический алгоритм в перспективе позволит дополнять ИГХ заключение при определении подтипа опухоли и оптимизировать выбор объема аксиллярной хирургии, что имеет принципиальное значение для персонализированного подхода к лечению (рисунок 8).

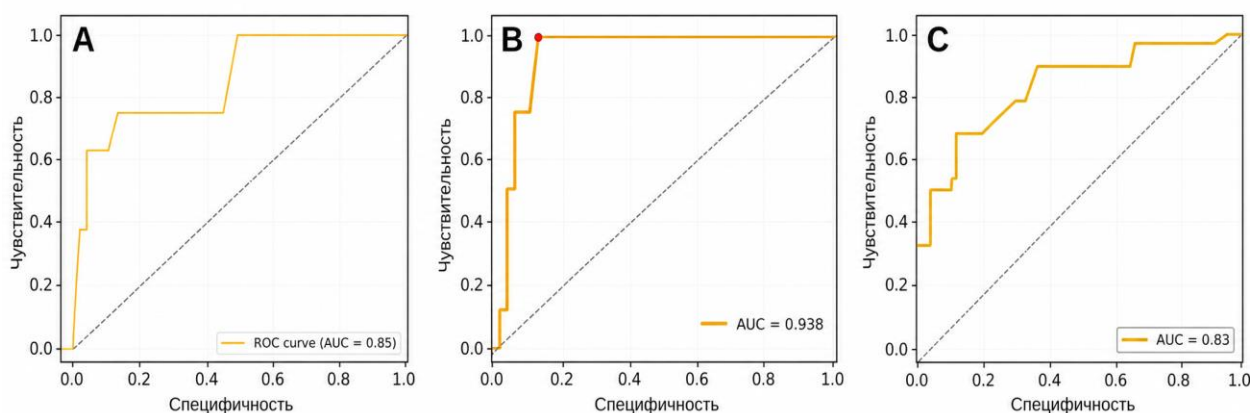
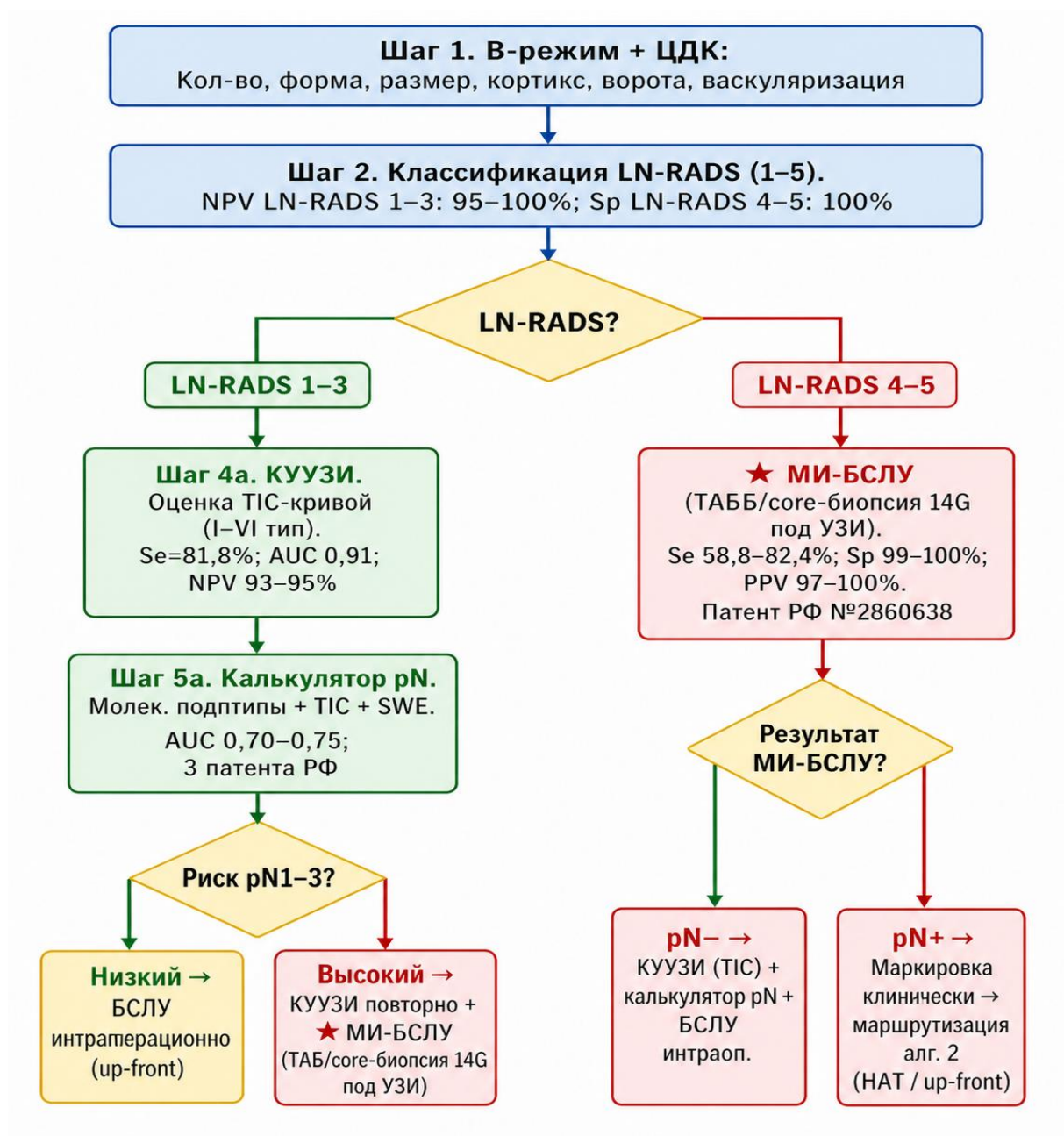


Рисунок 8 – ROC-кривые комбинированных моделей: гормональный статус (А), HER2-статус (В), метастазы в аксиллярных ЛУ (С)

**Алгоритм мультипараметрического ультразвукового исследования
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+ / НАХТ

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) составляла 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 $усT1-3N0$, частота резидуального метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов составила 11,9% (14/118), макрометастазы ($урN+$) выявлены в 85,7% случаев; клинически значимая конверсия ($урN+$) составила 10,2%; финальный патоморфологический статус лимфатических узлов после регионарной хирургии (БСЛУ $\pm$ АЛД) распределился следующим образом: $урN0$ – 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 ($cN0 \rightarrow усN0 \rightarrow урN1-3$) 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 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–VI) 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 клинически значимых метастазах позволила достичь высоких диагностических показателей: чувствительность – 82,4%, специфичность – 99,2%, точность – 94,5%. В когорте пациентов с первичной операцией (up-front) чувствительность МИ-БСЛУ составила 73,9% – для группы низкого клиничко-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 должна рассматриваться 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 независимо 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ (рецензируемые научные издания)

1. Бикеев Ю. В., Родионова М. В., Сенча А. Н., Родионов В. В., Кометова В. В., Колядина И. В. Потенциал мультипараметрического ультразвукового исследования с контрастированием для детекции и прогнозирования статуса сигнальных лимфатических узлов при инвазивном раке молочной железы // Медицинская визуализация. – 2026. – Т. 30, № 1. – С. 68–80. – DOI: 10.24835/1607-0763-1617.

2. Бикеев Ю. В., Сенча А. Н., Колядина И. В. и др. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование инвазивного рака молочной железы: возможности определения молекулярного подтипа и прогнозирования аксиллярного метастазирования // Acta medica Eurasica. – 2026. – № 1. – С. 1–13. – DOI 10.47026/2413-4864-2026-1-1-13.

3. Бикеев Ю. В., Родионова М. В., Сенча А. Н., Колядина И. В., Родионов В. В., Кометова В. В. Особенности ультразвукового контрастирования и детекции сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Современная Онкология. 2025;27(3):212–219. DOI: 10.26442/18151434.2025.3.203373.

4. Бикеев Ю. В., Родионова М. В., Сенча А. Н., Колядина И. В., Родионов В. В., Кометова В. В., Зайцев Н. А. Возможности детекции и маркировки сигнальных лимфатических узлов методами ультразвуковой и радионуклидной диагностики у больных раком молочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(4):96-104. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-4-96-104>.

5. Бикеев Ю. В., Шамилова М. А., Сенча А. Н. и соавт. Микропапиллярная карцинома молочной железы: от молекулярных характеристик до прогноза. // Медицинский оппонент. 2024; 4 (28): С.43–47.

6. Бикеев Ю. В., Родионова М. В., Кометова В. В. и др. Возможности верификации сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы на дооперационном этапе. Опухоли женской репродуктивной системы 2026;22(1):22–34. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-22-34>.

7. Зайцев Н. А., Колядина И. В., Бикеев Ю. В., Родионова М. В., Хохлова С. В., Родионов В. В. Таргетная аксиллярная диссекция при раке молочной железы: обзор различных методик выполнения и их эффективности. Систематический обзор. Современная Онкология. 2025;27(4):320–325. DOI: 10.26442/18151434.2025.4.203397.

8. Зайцев Н. А., Бикеев Ю. В., Родионов В. В., Родионова М. В., Кометова В. В., Хохлова С. В., Ашрафян Л. А., Колядина И. В. Навигационная таргетная аксиллярная диссекция (NAVI-TAD) при конверсии статуса лимфатических узлов cN1→усN0 у больных ранним раком молочной железы: техника оригинальной методики и первые результаты. Вопросы онкологии. 2026; 72(3):561-568.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2652.

9. Колядина И. В., Хохлова С. В., Бикеев Ю. В., Зайцев Н. А., Поддубная И. В. От клинических исследований к рутинной практике: 7-летние результаты

рандомизированного клинического исследования monarchE и опыт применения ингибитора CDK4/6 при гормонозависимом HER2-отрицательном раннем раке молочной железы высокого риска рецидива // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2025. - Т. 21. - №4. - С. 71-84. doi: 10.17650/1994-4098-2025-21-4-71-84.

10. Родионова М.В., Родионов В.В., Кометова В.В., Сметник А.А., Колядина И.В., Бурменская О.В., Боженко В.К., Бикеев Ю.В., Михалёва Л.М., Ашрафян Л.А. Прогестерон и прогестероновые рецепторы при раке молочной железы: прошлое, настоящее, будущее // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2024. - Т. 20. - №4. - С. 70-80. doi: 10.17650/1994-4098-2024-20-4-70-80.

11. Родионова М.В., Родионов В.В., Кометова В.В., Бикеев Ю.В., Сенча А.Н., Колядина И.В., Ашрафян Л.А. Динамика морфологических и иммуногистохимических показателей в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность у больных люминальным HER2-негативным раком молочной железы. Современная Онкология. 2026;28(2):134–139. DOI: 10.26442/18151434.2026.2.203635.

12. Юрова М.В., Кордыс А.А., Аксенова А.В., Якушевская О.В., Бикеев Ю.В., Прилепская В.Н. Синдром наследственной предрасположенности к развитию злокачественных новообразований молочной железы и яичников // Медицинский оппонент. 2023; 4 (24): С.25–34.

13. Патент № 2813026, МПК А61В 8/08 (2006.01) А61К 49/22 (2006.01) А61Р 43/00 (2006.01) Способ проведения поиска сигнальных лимфоузлов при раке молочной железы с применением ультразвуковой визуализации и внутрикожного параареолярного введения эхоконтрастного препарата "Соновью": Сенча А.Н., Бикеев Ю.В., Родионов В.В., Гайлиш Ю.П. заявитель и патентообладатель ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. – № 2022122028 заявл. 14.08.2022; опубл. 06.02.2024 бюл. № 4.

14. Патент № 2853745, МПК А61В 8/08 (2006.01), А61В 17/00 (2006.01) А61В10/10 (2006.01) Способ предоперационной маркировки сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы с использованием препарата Индигокармин: Ашрафян Л.А., Бикеев Ю.В., Родионова М.В., Сенча А.Н., Родионов В.В., Колядина И.В., Кометова В.В., заявитель и патентообладатель ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. – № 2025104005, заявл. 21.02.2025; опубл. 26.12.2025, бюл. № 36

15. Патент №2860638, МПК А61В 8/08 (2006.01), А61В 10/02 (2006.01) Способ проведения предоперационной биопсии сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы: Ашрафян Л.А., Бикеев Ю.В., Родионова М.В., Сенча А.Н., Родионов В.В., Колядина И.В., Кометова В.В., заявитель и патентообладатель ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. – № 2025101251, заявл. 22.01.2025; опубл. 21.04.2026, бюл. № 12

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AS – восходящий наклон кривой – нарастание сигнала (*Ascending Slope*);
 AT – время начала контрастирования (*Arrival Time*);
 BI – базовая интенсивность сигнала (*Base Intensity*);
 DS –показатель снижения сигнала (*Descending Slope*);
 FT – время снижения сигнала, фаза вымывания контраста (*Fall Time*);
 HR – гормональные рецепторы;
 LN-RADS – система стандартизированного описания лимфатических узлов;
 NPV – отрицательная прогностическая ценность (*Negative Predictive Value*);
 pCR – полный патоморфологический регресс;
 PI – пиковая интенсивность сигнала (*Peak Intensity*);
 PKI – пиковая интенсивность контрастирования;
 PPV – положительная прогностическая ценность (*Positive Predictive Value*);
 RT – время нарастания контрастирования (*Rise Time*);
 SR – отношение наклонов кривой (*Slope Ratio*);
 TIC – кривая «время–интенсивность» (*time-intensity curve*);
 TTP – время достижения пика контрастирования (*Time To Peak*);
 АЛД – аксиллярная лимфодиссекция;
 БСЛУ – биопсия сигнального лимфатического узла;
 ИГХ – иммуногистохимическое исследование;
 ИОК – изолированные опухолевые клетки;
 КТ – компьютерная томография;
 КУЗИ – контраст-усиленное ультразвуковое исследование;
 ЛУ – лимфатический узел / узлы;
 МЖ – молочная железа;
 МИ-БСЛУ – мини-инвазивная биопсия сигнального лимфатического узла;
 НАХТ – неoadъювантная химиотерапия;
 неСЛУ – несигнальный лимфатический узел / 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;
 ЦДК – цветное доплеровское картирование.