



© К.Д. Бадаев, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, Н.Е. Левченко,
С.М. Ергнян, О.Ю. Мамонтов, Н.В. Хандогин, Р.И. Юрин, О.О. Лопушанская,
В.И. Шабинская, А.И. Муртазин, А.А. Валитова, Е.В. Левченко

Результаты использования методики интраоперационной детекции сигнальных лимфатических узлов при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого IA–IIA стадии

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Kirill D. Badaev, Sergey N. Novikov, Pavel I. Krzhivitsky, Nikita E. Levchenko, Stepan M. Ergnyan, Oleg Yu. Mamontov, Nikolay V. Khandogin, Roman I. Yurin, Olga O. Lopushanskaya, Viktoria I. Shabinskaya, Azat I. Murtazin, Alina A. Valitova, Evgeny V. Levchenko

Results of Using Intraoperative Sentinel Lymph Node Identification in the Surgical Management of Stage IA–IIA Non-Small Cell Lung Cancer

N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Оценить применимость, чувствительность и точность метода интраоперационного определения путей лимфотока от пораженной доли и определения сигнальных лимфатических узлов при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого IA–IIA стадий.

Материалы и методы. Данное проспективное исследование проводится с ноября 2021 г. в отделении торакальной онкологии на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Исследование получило разрешение ЛЭК № 1035 от 08.10.2021 г. В анализ было включено 35 человек.

Результаты. У 34 из 35 пациентов, включенных в исследование, *ex vivo* удалось определить сигнальный лимфатический узел. В 1 случае не удалось достоверно определить накопление радиофармпрепарата (РФП) во второй, третьей точках и *ex vivo*. Согласно подсчетам, сигнальные лимфатические узлы определялись в 97,14 %. Количество пациентов с поражением лимфатических узлов составило 5 из 35. Количество пациентов, у которых пораженные лимфатические узлы определялись как сигнальные — 5. Таким образом, точность метода составила 100 % (5 из 5). Истинных отрицательных результатов 30 из 30 (100 %).

Выводы. Полученные результаты использования интраоперационного перитуморального введения РФП для диагностики лимфооттока и определения сигнальных лимфатических узлов свидетельствуют о высокой точности метода и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак легкого; хирургическое лечение рака легкого; сигнальные лимфатические узлы; лимфатический отток; ^{99m}Tc; радионavigационная хирургия

Для цитирования: Бадаев К.Д., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Левченко Н.Е., Ергнян С.М., Мамонтов О.Ю., Хандогин Н.В., Юрин Р.И., Лопушанская О.О., Шабинская В.И., Муртазин А.И., Валитова А.А., Левченко Е.В. Результаты использования методики интраоперационной детекции сигнальных лимфатических узлов при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого IA–IIA

Introduction. To evaluate the applicability, sensitivity and accuracy of the method of intraoperative determination of lymph flow pathways from the affected lobe and identification of sentinel lymph nodes in the surgical management of stage IA–IIA non-small cell lung cancer.

Materials and Methods. This prospective study has been conducted since November 2021 at the Department of Thoracic Oncology of the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia. The study was approved by the local ethics committee № 1035 dated 08.10.2021. The analysis included 35 people.

Results. The SNLs were determined *ex vivo* in 34 of the 35 patients included in the study. In one case, it was not possible to reliably determine the radiopharmaceutical accumulation *ex vivo* and in the second and third points. According to the calculations, SLNs were identified in 97.14 % of cases. The number of patients with lymph node involvement was 5 out of 35. In five patients, metastatic lymph nodes were identified as sentinel lymph nodes. The accuracy of the method was 100 % (5 out of 5). The true negative rate was 30 out of 30 (100 %).

Conclusion. The results obtained using intraoperative peritumoral administration of radiopharmaceuticals to diagnose lymphatic flow and determine SLNs demonstrate the high accuracy of the method and warrant further study.

Keywords: lung cancer; surgical treatment of lung cancer; sentinel lymph nodes; lymphatic outflow; ^{99m}Tc; radioguided surgery

For Citation: Kirill D. Badaev, Sergey N. Novikov, Pavel I. Krzhivitsky, Nikita E. Levchenko, Stepan M. Ergnyan, Oleg Yu. Mamontov, Nikolay V. Khandogin, Roman I. Yurin, Olga O. Lopushanskaya, Viktoria I. Shabinskaya, Azat I. Murtazin, Alina A. Valitova, Evgeny V. Levchenko. Results of using intraoperative sentinel lymph node identification in the surgical management of stage IA–IIA non-small cell lung cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*.

✉ Контакты: Бадаев Кирилл Дмитриевич, badaevkirill@yandex.ru

Актуальность

Рак легкого (РЛ) остается лидирующей нозологией среди причин онкологической смертности [1]. Наибольшую возрастную группу пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) составляют люди 55–60 лет и старше [2], многие из них имеют сопутствующую патологию различной степени тяжести. Выполнение расширенных и сверх расширенных оперативных объемов данной категории пациентов может увеличивать риск интраоперационных и послеоперационных осложнений от незначительных до фатальных (кашель, осиплость голоса, хилоторакс, кровотечение, тяжелые нарушения сердечного ритма) [3–6]. По мнению ряда авторов, преимущества в выживаемости после расширенных лимфодиссекций, в сравнении с lobe-specific у пациентов с начальными формами НМРЛ (IA–IIA стадия), отсутствуют [7]. Тема онкологической безопасности оптимизации объема лимфодиссекции, учитывая имеющиеся высокоточные методы определения бассейна лимфатического оттока и определения сигнальных лимфатических узлов (ЛУ), является крайне актуальной на сегодняшний день. Цель — оценить применимость, чувствительность и точность метода интраоперационного определения путей лимфотока от пораженной доли и определения сигнальных ЛУ (СЛУ) при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого IA–IIA стадий.

Материалы и методы

Данное проспективное исследование проводится с ноября 2021 г. в отделении торакальной онкологии на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Исследование получило разрешение ЛЭК № 1035 от 08.10.2021 г. На данный момент принято решение о публикации промежуточных итогов. В анализ было включено 35 человек, из них 23 мужчин и 12 женщин. Средний возраст пациентов составил 64,02 ± 8 года.

Локализация первичной опухоли была вариабельной и носила следующий характер: наибольшее количество случаев расположения первичной опухоли было в верхней доле правого легкого — 13 (37,1 %), в средней доле правого легкого первичный рак легкого зарегистрирован у 5 (14,3 %), в нижней доле правого легкого — у 3 (8,6 %) пациентов. Локализация опухоли в верхней доле левого легкого имела место в 9 (25,7 %), в нижней доле левого легкого — в 5 (14,3 %) случаях (табл. 1).

Таблица 1. Анатомическое расположение первичной опухоли лёгкого (n = 35)

Table 1. Anatomical site of primary lung tumour (n = 35)

№ п/п	Расположение первичной опухоли	Количество больных	
		Абс. число (n = 35)	%
1	Верхняя доля правого легкого	13	37,1 %
2	Средняя доля правого легкого	5	14,3 %
3	Нижняя доля правого легкого	3	8,6 %
4	Верхняя доля левого легкого	9	25,7 %
5	Нижняя доля левого легкого	5	14,3 %

Критериями включения пациентов в данное проспективное исследование являются:

- 1) операбельный периферический НМРЛ cTis-T2b (табл. 2);
- 2) локализация первичной опухоли должна быть доступной для перитуморального введения радиофармпрепарата (РФП) и исключающей возможность искажения результатов во время замеров излучения над ближайшими внутрилегочными и внутригрудными ЛУ;
- 3) оценка «сN0» статуса двумя специалистами рентгенологами;
- 4) отсутствие первичного специализированного лечения (химиотерапия и/или лучевая терапия);
- 5) отсутствие конкурирующих злокачественных новообразований.

Таблица 2. Клиническая стадия опухоли легкого (cTNM 8th ed.) (n = 35)

Table 2. Clinical stage of non-small cell lung cancer (cTNM 8th edition) (n = 35)

№ п/п	Стадия опухолевого процесса (cTNM 8 th ed.)	Количество больных	
		Абс. число (n = 35)	%
1	is	1	2,86 %
2	1a	2	5,71 %
3	1b	8	22,86 %
4	1c	5	14,29 %
5	2a	16	45,71 %
6	2b	3	8,57 %

Методика интраоперационного исследования. Интраоперационная детекция сигнальных ЛУ выполнена 35 пациентам с НМРЛ cTis–2TbN0M0. Преимущественным вариантом выполнения оперативного вмешательства являлся торакоскопический доступ — 30 (85,7 %), однако в 5 (14,3 %) случаях был выбран торакотомный. С целью морфологического подтверждения

периферических новообразований у 29 (82,9 %) больных выполнена предоперационная трепан-биопсия и у 6 (14,3 %) — интраоперационная тонкоигольная биопсия со срочным цитологическим исследованием пунктата новообразования. Случаев несовпадения срочного цитологического исследования или предоперационной верификации с результатами планового патоморфологического послеоперационного исследования выявлено не было. Наиболее часто НМРЛ являлся аденокарциномой — 22 (62,86 %). В 11 (31,4 %) случаях был выявлен плоскоклеточный рак и в 2-х (5,7 %) случаях — нейроэндокринный (табл. 3).

Таблица 3. Варианты гистологических подтипов первичной опухоли (n = 35)

Table 3. Variants of histological subtypes of the primary tumour (n = 35)

№ п/п	Гистологический подтип опухоли	Количество больных	
		Абс. число (n = 35)	%
1	Аденокарцинома	22	62,86 %
2	Плоскоклеточный	11	31,43 %
3	Нейроэндокринный	2	5,71 %

В качестве радиофармпрепарата использовался меченный коллоидный раствор ^{99m}Tc в расчетной дозе 50–60 мБ, который забирался в шприц в объеме 0,3–1 мл. Определение активности выполнялось в специальной лаборатории для приготовления РФП на базе отделения радионуклидных методов исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Транспортировка шприца в операционную проводилась с использованием ящика для транспортировки радиоактивных веществ «КС-301А». После формирования оперативного доступа, определения точной локализации новообразования, препарат вводился в 4 точках (3, 6, 9 и 12 часов по циферблату) по границе опухоли в равных объемах. (рис. 1). В 14 случаях определялась инвазия в висцеральную плевру, в 20 — новообразование располагалось субплеврально доступно для пальпации. В случае с Cancer *in situ* локализация имела место в апикальной части верхней доли левого легкого, в связи с чем определение точек введения РФП не вызвало затруднений. Для оценки уровня излучения использовались высокоточный гамма-детектор RadPointer Gamma и специальная компьютерная программа для ПК, отображающие уровень излучения в числовом эквиваленте в режиме реального времени с интервалом замеров в 1 секунду. (рис. 2). Время измерения над каждой зоной интереса составляло не менее 2 секунд для исключения ошибки подсчета. Были выбраны 3 временные

контрольные точки определения уровня излучения над первичной опухолью и всеми ипсилатеральными группами ЛУ, согласно классификации ЛУ C.F. Mountain and C.M. Dresler [8]:

- 1) сразу после введения РФП;
- 2) через 15 мин. после введения;
- 3) после удаления первичной опухоли *in vivo* и *ex vivo*.

Технология, последовательность и методика определения были одинаковы во всех 35 случаях. Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое вмешательство в объеме лобэктомии с ипсилатеральной систематической медиастинальной лимфодиссекцией. Среднее количество групп удаленных ЛУ во время оперативного вмешательства составило 8 (мин. — 5, макс. — 11). Все исследованные ЛУ были отправлены на плановое гистологическое исследование с последующей оценкой и сопоставлением с полученной базой накопления РФП интраоперационно. Среднее время оперативных вмешательств, во время которых были использованы дополнительные методы диагностики (^{99m}Tc), составило 192 ± 50 мин., что соответствует среднему времени сопоставимых операций отделения.

Интерпретация результатов. Максимальный уровень излучения от первичной опухоли зарегистрирован в 120 000 к/с, минимальный — 2 000 к/с. ЛУ, который обладал двукратным увеличением уровня излучения, по сравнению со средним, считался сигнальным. Измерение проводилось, как *in vivo*, так и *ex vivo* (рис. 3).

Результаты

Среднее количество койко-дней составило 10,1 дней. Из 35 пациентов послеоперационные осложнения наблюдались у 9 пациентов (25,7 %), которые были купированы после использования консервативных методов лечения. Летальных исходов за время госпитализации не было. Ни у одного пациента побочных и нежелательных явлений от использования РФП отмечено не было.

После введения коллоидного раствора, меченного ^{99m}Tc , отмечалось постепенное распределение РФП от перитуморальной ткани легкого к N1 коллекторам, затем к N2 с постепенным уменьшением накопления вещества в предыдущих ЛУ.

При расположении опухолевого новообразования в верхней доле правого легкого в 53,9 % определялся один СЛУ, в 46,1 % случаев определялось 2 СЛУ. В 69,2 % СЛУ относился к 11 группе верхней доли, в 23 % — к 7 группе, 15 % — 2, 4 и 10 группам. У 3 из 13 пациентов определялся СЛУ в N2 коллекторе, без повышенного накопления РФП в N1 коллекторе.

У пациентов с НМРЛ, расположенным в средней доле, расположение СЛУ в 60 % было в группе № 11, в 40 % — в № 7 и № 10. Изолированное накопление РФП в СЛУ N2 коллектора отмечено в 1 из 5 случаев.

В случаях нижнедолевого расположения опухоли в правом легком СЛУ являлся лимфатическим узлом 11-й группы в 60 %, в 40 % — 7 и 10 групп. В 1 из 4 случаев СЛУ ЛУ N1 не являлись сигнальными и отток лимфы происходил сразу в 7-ю группу.

При опухолях верхней доли левого легкого СЛУ являлся ЛУ 11-й группы с частотой 66,6 % (6 из 9), 6-й группы — в 33,3 %. Прямое распространение РФП в ЛУ N2 коллектора без накопления РФП в N1 коллекторе определялось у 2 пациентов.

В 5 из 35 случаев первичный рак имел нижнедолевого левостороннее расположение, где в большинстве случаев (60 %) СЛУ являлся ЛУ 7-й группы и только в 40 % — 11-й группы. Отсутствие достаточного накопления РФП в ЛУ N1 и прямое его распространение в N2 коллектор определялось в 60 % (3 из 5) случаев.

В 5 случаях (14,3 %) по результатам планового послеоперационного гистологического исследования было обнаружено микрометастатическое поражение ЛУ без выхода за пределы капсулы (N+) (табл. 4).

Таблица 4. Стратификация пациентов с метастатическим поражением ЛУ, выявленных патогистологически (n = 5)

Table 4. Stratification of patients with pathohistologically proven lymph node metastasis (n = 5)

№ пациента	Патоморфологическое стадирование	Группа пораженных лимфатических узлов	Определение интраоперационно с помощью ^{99m} Tc и радиотрекера
24	pT1cN2	2R	+
9	pT2aN2	7	+
8	T2bN2	7,11R	+
11	pT2aN1	11L	+
29	pT2aN1	10	+

В 4 из 5 случаев пораженные ЛУ были определены интраоперационно с помощью гамма-детектора как единственные СЛУ с повышенным уровнем излучения и не имели макроскопических изменений (увеличения размеров, прорастания капсулы), в 1 из 5 случаев пораженный ЛУ был одним из двух СЛУ. Как и во всех других случаях, СЛУ были удалены согласно групповой принадлежности en bloc, отправлены по отдельности на плановое патоморфологическое исследование. У 4 пациентов из 5 отмечалось

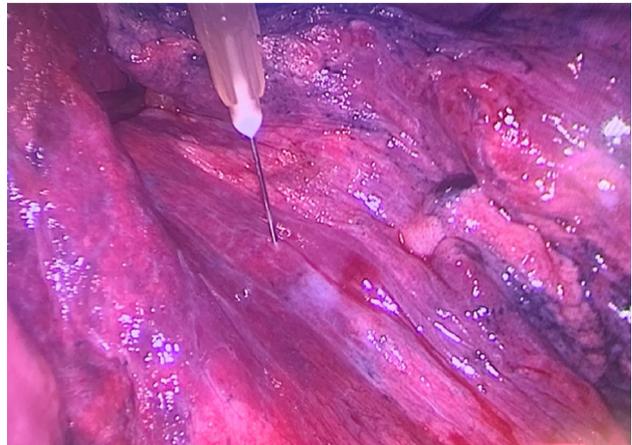


Рис. 1. Введение радиофармпрепарата
Fig. 1. Administration of radiopharmaceuticals

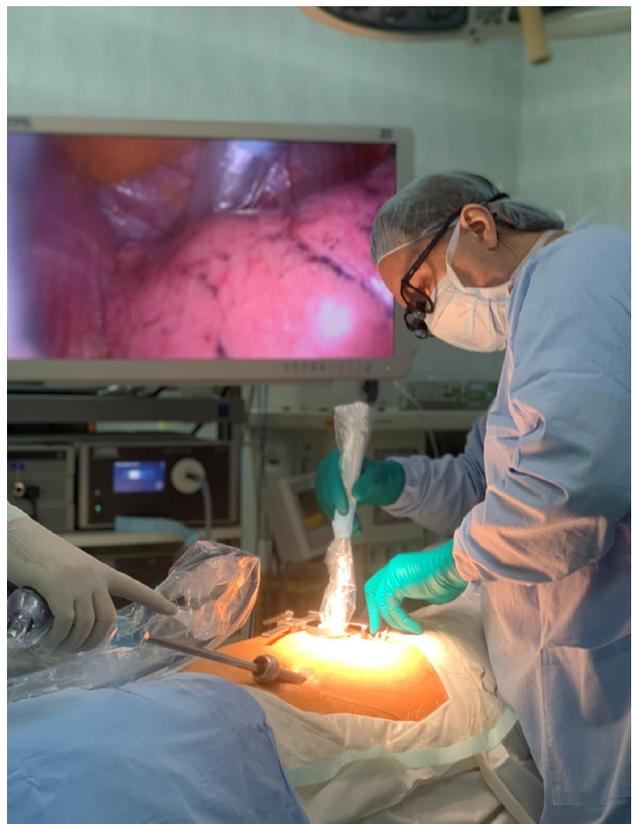


Рис. 2. Проведение измерений
Fig. 2. Making measurements



Рис. 3. Определение сигнального лимфатического узла ex vivo
Fig. 3. Ex vivo sentinel lymph node identification

поражение только одного ЛУ. У 2 пациентов выявлен N1 за счет поражения 11-й группы без выхода за пределы капсулы. У 3 пациентов был выявлен N2 статус: у одного — последовательное поражение 11R и 7-й группы ЛУ, у двух — за счет «skip» — поражения бифуркационных ЛУ в одном и 2R группы в другом случае. Все три случая имели первичное расположение НМРЛ в правом легком (2 — в средней доле, 1 — в верхней доле).

У пациентов с выявленным N+ статусом в большинстве случаев (4 из 5) размер первичной опухоли превышал 3 см (3 — T2a, 1 — T2b), что является подтверждением принципа начала лимфогенного метастазирования при достижении первичной опухолью критической массы с выделением ею маркеров для лимфангиогенеза.

Аэрогенная диссеминация (STAS — spread through air spaces), которая, по данным научных публикаций [9], является маркером ухудшения прогноза пациента с онкологическим заболеванием, была выявлена у 3 из 5 пациентов с pN+ статусом.

У 34 из 35 пациентов, включенных в исследование, *ex vivo* удалось определить СЛУ. В 1 случае не удалось достоверно определить накопление РФП во второй, третьей точках и *ex vivo*. Согласно подсчетам, СЛУ определялся в 97,14 %.

Количество пациентов с поражением ЛУ — 5 из 35. Количество пациентов, у которых пораженные ЛУ определялись как сигнальные — 5. Таким образом, точность метода составила 100 % (5 из 5). Истинных отрицательных результатов 30 из 30 (100 %).

Несмотря на использование высокоточных методов предоперационной лучевой диагностики и экспертную оценку независимых рентгенологов до операции, по результатам гистологического исследования у 5 пациентов имело место повышение стадии с I до II–III.

В случаях получения pN2 со «skip»-метастазами, отмечалось первоочередное и преимущественное (в числовом эквиваленте по уровню излучения) накопление в ЛУ N2 коллектора, начиная с первой контрольной точки. Причиной этого феномена может являться анатомическая вариабельность лимфатического оттока от опухолевого новообразования у каждого пациента, формирующая индивидуальный путь распространения опухолевых клеток напрямую в ЛУ средостения.

Обсуждение

Как упоминалось ранее, у многих торакальных хирургов и онкологов возникает вопрос о целесообразности выполнения систематической ипсилатеральной лимфодиссекции и более рас-

ширенных объемов при начальных формах НМРЛ (Tis-T2bN0M0). В качестве контраргумента идеи оптимизации лимфатической диссекции при хирургическом лечении РЛ приводятся статистические данные о частоте skip-метастазирования [10] и невысокой точности оценки N-статуса, по данным КТ и ПЭТ-КТ [11–13]. Одним из решений данной проблемы может стать метод определения СЛУ.

Сигнальный лимфатический узел (СЛУ) — это ЛУ, который располагается первым на пути лимфотока от опухолевого новообразования. Его топография и групповая принадлежность может быть вариабельна у каждого пациента, поэтому его определение всегда связано с использованием специальных инструментальных методов диагностики (при раке молочной железы, меланоме кожи и т. д.) [14–21]. Согласно теории развития опухолевых новообразований, лимфатическая система является приоритетным путем распространения опухолевых клеток [22]. Роль СЛУ, согласно данной теории, особенно важна, т. к. он является ключевой точкой определения распространения опухолевого процесса по лимфатическим сосудам [23], определяющей дальнейшую тактику лечения пациента. Однако учитывая сложную анатомическую структуру и наличие индивидуальных особенностей строения лимфатической системы легких и средостения у каждого пациента, определение истинных путей магистрального и субплеврального лимфатического оттока является сложной задачей, в виду высокой их вариабельности [24].

Существуют различные методы дооперационной визуализации (ОФЭКТ) и интраоперационного определения (99mTc, ICG, магнетики и т. д.) лимфатического тока и СЛУ. Согласно исследованиям, предоперационное введение радионуклидного препарата с последующим выполнением ОФЭКТ-КТ для визуализации СЛУ не имеет существенных преимуществ перед интраоперационным методом исследования с использованием РФП [25, 26]. При этом отказ от предоперационной ОФЭКТ-КТ визуализации с трансторакальным введением РФП позволяет исключить риск таких грозных осложнений, как пневмоторакс, возможность внутривидеального кровотечения. Помимо этого, предоперационный метод имеет высокую финансовую нагрузку [27]. В свою очередь, магнетики, ICG технология, по данным исследований, не отличаются высокой достоверностью и точностью в торакальной онкохирургии [28]. На сегодняшний день имеются данные, указывающие на высокую информативность и точность исследований СЛУ при хирургическом лечении НМРЛ с использованием коллоидов, меченых 99mTc [29]. Однако принимая во внимание все вышеупомянутые данные,

окончательных результатов, позволяющих интегрировать метод в повседневное хирургическое лечение рака легкого, к настоящему времени, получено недостаточно.

Впервые об использовании коллоидных растворов меченых Tc-99m для интраоперационной детекции СЛУ и путей лимфотока при раке легкого было сообщено Р.М. Passamonte в 1983 г. [30]. Учитывая быстрое развитие технологий и растущий интерес к высокоточным гамма-детекторам и радиофармпрепаратам [31], а также тенденции к уменьшению объема легочных резекций [32] и объема лимфодиссекции [33], развитие данного направления является актуальной задачей, ключом к решению которой может стать определение СЛУ и путей лимфатического тока от злокачественного новообразования.

Полученные нами данные по изучению лимфооттока и СЛУ при помощи интраоперационного перитуморального введения РФП, свидетельствуют об актуальности проводимого исследования и возможности решения рассматриваемой проблемы. Промежуточные результаты исследования подтверждают возможность определения СЛУ при НМРЛ. При сопоставлении с результатами, которые были опубликованы в зарубежных научных статьях, отмечается совпадение точности и чувствительности методов [27, 34, 35].

Заключение

Полученные результаты использования интраоперационного перитуморального введения РФП для диагностики лимфооттока и определения СЛУ свидетельствуют о высокой точности метода и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 1035 от 08.10.2021 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol № 1035, dated 08.10.2021. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Научная работа выполнена без финансирования.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Бадаев К.Д. — идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, оформление библиографии;

Новиков С.Н., Крживицкий П.И. — научное редактирование, техническое редактирование, оценка результатов исследования, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Левченко Н.Е., Ергян С.М., Мамонтов О.Ю., Хандогин Н.В., Юрин Р.И., Лопушанская О.О., Шабинская В.И., Муртазин А.И. — ведение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования;

Валитова А.А. — сбор материала исследования;

Левченко Е.В. — разработка дизайна исследования, идея публикации, научное редактирование, техническое редактирование, оценка результатов исследования, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria.

Badaev K.D. — the idea of publication, processing of the material, evaluation of research results, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, analysis and interpretation of data, design of the bibliography;

Novikov S.N., Krzhivitsky P.I. — scientific editing, technical editing, evaluation of research results, material processing, writing the text of the article, analysis and interpretation of data;

Levchenko N.E., Ergnyan S.M., Mamontov O.Y., Khandogin N.V., Yurin R.I., Lopushanskaya O.O., Shabinskaya V.I., Murtazin A.I. — management and surgical treatment of patients, collection of research material;

Valitova A.A. — collection of research material;

Levchenko E.V. — research design development, publication idea, scientific editing, technical editing, evaluation of research results, material processing, writing the text of the article, data analysis and interpretation.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J Clin Wiley*. 2018; 68(6): 394-424.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Москва. 2023. [Kaprin A.D. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. 2023. (in Rus)].

3. Lv S., Wang Q., Zhao W., et al. A review of the postoperative lymphatic leakage. *Oncotarget*. 2017; 8(40): 69062-69075.-DOI: <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.17297>.
4. Nakamura D., Toishi M., Sakaizawa T., et al. Postoperative chylothorax following lung cancer surgery with an aberrant course of thoracic duct: a case report. *J Surg Case Reports*. 2021; 2021(10).-DOI: <https://doi.org/10.1093/JSCR/RJAB490>.
5. Chida M., Minowa M., Karube Y., et al. Worsened long-term outcomes and postoperative complications in octogenarians with lung cancer following mediastinal lymph-node dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009. 8(1): 89-92.-DOI: <https://doi.org/10.1510/ICVTS.2008.193383>.
6. Sano Y., Shigematsu H., Okazaki M., et al. Hoarseness after radical surgery with systematic lymph node dissection for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019; 55(2): 280-285.-DOI: <https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZY246>.
7. Abughararah T.Z., Jeong Y.H., Alabood F., et al. Lobe-specific lymph node dissection in stage IA non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021; 59(4): 783-790.-DOI: <https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZAA369>.
8. Mountain C.F., Dresler C.M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997; 111(6): 1718-1723.-DOI: <https://doi.org/10.1378/CHEST.111.6.1718>.
9. Toki M.I., Harrington K., Syrigos K.N. The role of spread through air spaces (STAS) in lung adenocarcinoma prognosis and therapeutic decision making. *Lung Cancer*. 2020; 146: 127-133.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.LUNG-CAN.2020.04.026>.
10. Wang Z., Cheng J., Huang W., et al. Skip metastasis in mediastinal lymph node is a favorable prognostic factor in N2 lung cancer patients: a meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2021; 9(3): 218-218.-DOI: <https://doi.org/10.21037/ATM-20-3513>.
11. Sawabata N. Mediastinal lymph node staging for lung cancer. *Mediastinum*. 2019; 3.-DOI: <https://doi.org/10.21037/MED.2019.07.04>.
12. Fréchet B., Kazakov J., Thiffault V., et al. Diagnostic accuracy of mediastinal lymph node staging techniques in the preoperative assessment of nonsmall cell lung cancer patients. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018;25(1): 17-24.-DOI: <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000425>.
13. Billé A., Pelosi E., Skanjeti A., et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 36(3): 440-445.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.EJCTS.2009.04.003>.
14. Емельянов А.С., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., et al. Хирургическое стадирование рака молочной железы с оценкой состояния аксиллярной области у пациентов категории cN+ перешедших в категорию ycN0 после неoadьювантной терапии. *Вопросы онкологии*. 2022. 68(3): 322-332.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332>. [Yemelyanov A.S., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., et al. Surgical staging of breast cancer with an assessment of the condition of the axillary region in patients of the cT+ category who switched to the hcT0 category after neoadjuvant therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022. 68(3): 322-332.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332>. (in Rus)].
15. Семиглазов В.Ф., Жильцова Е.К., Криворотко П.В., et al. Опыт биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadьювантной химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2020; 66(4): 370-375.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-370-375>. [Semiglazov V.F., Zhiltsova E.K., Krivorotko P.V., et al. The experience of biopsy of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2020; 66(4): 370-375.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-370-375>. (in Rus)].
16. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., et al. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(2): 267-273.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-267-273>. [Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Komyakhov A.V., et al. Biopsy of sentinel lymph nodes in early breast cancer : the experience of the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2017; 63(2): 267-273.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-267-273>. (in Rus)].
17. Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д., et al. Диагностическая ценность методов радионуклидной визуализации сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(2): 12-23.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-2-12-23>. [Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., et al. Diagnostic value of nuclear medicine modalities for the detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Sib J Oncol*. 2022; 21(2): 12-23.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-2-12-23>. (in Rus)].
18. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А., et al. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 3(51): 29-33. [Chernyshova A.L., Lyapunov A.Y., Kolomiets L.A., et al. Determination of sentinel lymph nodes in the surgical treatment of cervical cancer. *Sib J Oncol*. 2012; 3(51): 29-33. (in Rus)].
19. Очиров М.О., Кишкина А.Ю., Коломиец Л.А., et al. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия: история и современность. *Опухли Женской Репродуктивной Системы*. 2018; 14(4): 65-71.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994>. [Ochirov M.O., Kishkina A.Yu., Kolomiets L.A., et al. Sentinel lymph nodes biopsy in the surgical treatment of endometrial cancer: history and present. *Opuhli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system*. 2018; 14(4): 65-71.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994>. (in Rus)].
20. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Чернов В.И., et al. Возможности определения сторожевых лимфатических узлов у больных раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 4(34). [Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Chernov V.I., et al. Radio-guided sentinel lymph node detection in gastric cancer patients. *Sib J Oncol*. 2009; 4(34). (in Rus)].
21. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Чернов В.И., et al. Определение сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. *Онкогинекология*. 2017; 4: 47-55. [Chernyshova A.L., Lyapunov A.Y., Chernov V.I., et al. Identification of sentinel lymph nodes in organ-preservation treatment of invasive cervical cancer. *Oncogynecology*. 2017; 4: 47-55. (in Rus)].
22. Brown M., Assen F.P., Leithner A., et al. Lymph node blood vessels provide exit routes for metastatic tumor cell dissemination in mice. *Science*. 2018; 359(6382): 1408-1411.-DOI: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAL3662>.
23. Matanes E., Gotlieb W.H. Pathophysiological and anatomical basis of lymphatic transit of cancer cells and role of the lymphatic system: a review of published literature. *Chinese Clin Oncol*. AME Publishing Company. 2021; 10(2): 14-14.-DOI: <https://doi.org/10.21037/CCO-20-205>.
24. Schraufnagel D.E. Lung lymphatic anatomy and correlates. *Pathophysiol*. 2010; 17(4): 337-343.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.PATHOPHYS.2009.10.008>.

25. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., et al. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком предстательной железы. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(2): 272-276.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-2-272-276>. [Krzhevitsky P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., et al. The use of SPECT-CT to visualize sentinel lymph nodes and lymphatic drainage pathways in patients with prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2016; 62(2): 272-276.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-2-272-276>. (in Rus)].
26. Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., et al. Применение офэкт-кт для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком языка. *Вопросы онкологии*. 2019; 60(2): 51-56.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-250-255>. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krzhivitsky P.I., et al. The use of spect-CT for visualization of sentinel lymph nodes and lymphatic drainage pathways in patients with tongue cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2019; 60(2): 51-56.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-250-255>. (in Rus)].
27. Kim H.K., Kim S., Sung H.K., et al. Comparison between preoperative versus intraoperative injection of technetium-99m neomannosyl human serum albumin for sentinel lymph node identification in early stage lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(4): 1343-1349.-DOI: <https://doi.org/10.1245/S10434-011-2130-4>.
28. Sugi K., Fukuda M., Nakamura H., Kaneda Y. Comparison of three tracers for detecting sentinel lymph nodes in patients with clinical N0 lung cancer. *Lung Cancer*. 2003; 39(1): 37-40.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(02\)00385-9](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(02)00385-9).
29. Tiffet O., Nicholson A.G., Khaddage A., et al. Feasibility of the detection of the sentinel lymph node in peripheral non-small cell lung cancer with radio isotopic and blue dye techniques. *Chest*. 2005; 127(2): 443-448.-DOI: <https://doi.org/10.1378/CHEST.127.2.443>.
30. Passamonte P.M., Seger R.M., Holmes R.A., et al. Technetium-99m glucoheptonate imaging in lung cancer and benign lung diseases: concise communication. *J Nucl Med*. 1983; 24(11): 997-1000.
31. Jeong J.M., Hong M.K., Kim Y.J., et al. Development of 99mTc-neomannosyl human serum albumin (99mTc-MSA) as a novel receptor binding agent for sentinel lymph node imaging. *Nucl Med Commun*. 2004; 25(12): 1211-1217.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00006231-200412000-00010>.
32. Nomori H., Mori T., Ikeda K., et al. Segmentectomy for selected cT1N0M0 non-small cell lung cancer: a prospective study at a single institute. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 144(1): 87-93.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2012.03.034>.
33. Deng H.Y., Zhou J., Wang R.L., et al. Lobe-specific lymph node dissection for clinical early-stage (cIA) peripheral non-small cell lung cancer patients: what and how? *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(2): 472-480.-DOI: <https://doi.org/10.1245/S10434-019-07926-3>.
34. Karamustafaoglu Y.A., Yoruk Y., Yanik F., et al. Sentinel lymph node mapping in patients with operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013; 5(3): 317-320.-DOI: <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2013.06.01>.
35. Kim S., Kim H.K., Kang D.Y., et al. Intra-operative sentinel lymph node identification using a novel receptor-binding agent (technetium-99m neomannosyl human serum albumin, 99mTc-MSA) in stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37(6): 1450-1456.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.EJCTS.2010.01.012>.

Поступила в редакцию / Received / 05.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Кирилл Дмитриевич Бадаев / Kirill D. Badaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4671-4450>, SPIN-code: 9082-5115.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>, SPIN-code: 7346-0687.

Павел Иванович Крживицкий / Pavel I. Krzhivitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>, SPIN-code: 2849-6129.

Никита Евгеньевич Левченко / Nikita E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-8135>, SPIN-code: 6910-4776.

Степан Мкртычевич Ергян / Stepan M. Yergnyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-4835>, SPIN-code: 2505-1777.

Олег Юрьевич Мамонтов / Oleg Yu. Mamontov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-2637>, SPIN-code: 1088-9224.

Николай Владимирович Хандогин / Nikolay V. Khandogin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6046-549X>, SPIN-code: 1519-1372.

Роман Иванович Юрин / Roman I. Yurin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4303-8132>, SPIN-code: 2097-7577.

Ольга Олеговна Лопушанская / Olga O. Lopushanskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4465-3874>, SPIN-code: 6720-7764.

Виктория Игоревна Шабинская / Victoria I. Shabinskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3226-429X>, SPIN-code: 7107-7458.

Инзирович Муртазин Азат / Azat I. Murtazin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5204-0942>, SPIN-code: 5673-4976.

Алина Альбертовна Валитова / Alina A. Valitova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1279-4667>.

Евгений Владимирович Левченко / Evgeny V. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>, SPIN-code: 2743-8968.

