
ЛЕКЦИИ

УДК: 616.428–073

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ «СТОРОЖЕВЫХ» ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

В.И. Чернов, С.Г. Афанасьев, И.Г. Синилкин, А.А. Тицкая, А.В. Августинovich

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

В лекции представлены современные методы радионуклидной диагностики сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях различной локализации, дана оценка их эффективности.

Ключевые слова: сторожевые лимфоузлы, радионуклидная диагностика.

RADIONUCLIDE DIAGNOSIS FOR DETECTION OF SENTINEL LYMPH NODES

V.I. Chernov, S.G. Afanasyev, I.G. Sinilkin, A.A. Titskaya, A.V. Avgustinovich

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the RAMS, Tomsk

The novel approaches to radionuclide diagnosis for detection of sentinel lymph nodes in patients with malignancies of various sites have been presented, and the assessment of their efficacy has been given.

Key words: sentinel lymph nodes, radionuclide diagnosis.

«Сторожевые» лимфатические узлы (СЛУ) представляют собой первые лимфоузлы, к которым оттекает лимфа от злокачественной опухоли. Фильтруя афферентную лимфу, они становятся «капканом» для опухолевых клеток, поэтому результаты биопсии СЛУ являются объективным диагностическим критерием распространения злокачественного процесса. Полагают, что если СЛУ не поражены метастатическим процессом, то все остальные регионарные лимфоузлы интактны (Paredes P., 2005). Количество сторожевых лимфоузлов колеблется у каждого конкретного пациента от 1 до 3.

Впервые концепцию сторожевых лимфатических узлов выдвинул и клинически обосновал R.M. Cabanas (1977). Автор провёл исследование у 100 пациентов раком полового члена, изучив данные лимфоангиографии и анатомические срезы удалённых регионарных лимфатических узлов, высказал предположение о существовании «лимфатического центра», так называемого сторожевого лимфатического узла, в который в первую очередь осуществляется отток лимфы из определённого участка ткани. Согласно данной концепции, именно в этом узле

реализуются первые метастазы опухоли. СЛУ является также фильтром для контрастных препаратов и поэтому отчётливо визуализируется на рентгенограммах при введении контрастных веществ непосредственно в лимфатические пути или ткани. Метод ангиолимфографии не получил широкого применения в практике определения СЛУ, поскольку являлся дорогим, технически сложным, не всегда информативным, а кроме того, не позволял во время операции определить, какой именно из нескольких лимфатических узлов являлся сторожевым.

В связи с этим D.L. Morton, G.H. Wong et al. (1991) предприняли исследование, направленное на разработку специального лимфотропного красителя для визуализации СЛУ во время проведения хирургического вмешательства. Исследования показали, что наиболее эффективно применение красителя «Isosulfan blue dye» («Lymphasurin 1%»), способного проникать в лимфатические сосуды и лимфатические узлы, окрашивая последние в интенсивно синий цвет, определяемый во время хирургического вмешательства. Было установлено, что СЛУ окрашиваются через 30–60 мин после введения

препарата по периметру опухоли, что делало возможным использовать предложенный метод непосредственно перед операцией. Во время операции хорошо выявляются СЛУ, нагруженные красителем. Основным недостатком подобных методов детекции СЛУ является то, что при применении красителей происходит диффузное окрашивание опухоли, соединительной и жировой ткани, что затрудняет работу как хирурга, так и патоморфолога, недостатком является и неизбежность её накопления, что снижает точность диагностики.

Следующим шагом в развитии концепции СЛУ явились исследования J.C. Alex, D.N. Krag (1993), которые предложили использовать вместо рентгеноконтрастного вещества радиоактивный лимфотропный коллоид, способный проникать сквозь стенки лимфатических капилляров. Диагностика лимфатических узлов осуществлялась при помощи стационарного гамма-томографа, а их интраоперационный поиск проводился при помощи портативного гамма-сканера.

Концепция СЛУ сегодня революционно изменила тактику лечения меланомы и рака молочной железы. При опухолях других локализаций (легких, головы, шеи, желудочно-кишечного тракта) эффективность данной методики изучается в научных исследованиях, и до сих пор не разработано достоверного способа их определения. В первую очередь не решён вопрос о месте и времени введения радиофармпрепарата (РФП) (Balch С.М., 1981; Alazraki N.P. et al., 2000; Barranger, 2004).

Таким образом, в настоящее время существуют два основных метода выявления СЛУ (Canavese et al., 2000):

1. Окрашивание СЛУ метиленовой синькой.
2. Применение меченого ^{99m}Tc нанокolloида для сцинтиграфического или радиометрического определения локализации узла.

Некоторые исследователи предлагают комбинировать оба способа (Bachter, 1996, 1998).

Применение радионуклидов для этих целей ограничивает как необходимость применения специального детектирующего оборудования, так и определенная лучевая нагрузка на пациента и медицинский персонал, контактирующий с РФП, больным и биопсийным материалом. Доза облучения пациента при выполнении указанного исследования незначительна и составляет около 0,32 мЗв на все тело. Эта доза вполне сопоставима с уровнем облучения человека при его перелете из Лондона в Сидней и обратно от естественного космического фона (0,20 мЗв). Вполне естественно, что еще меньшую лучевую нагрузку получают оперирующие хирурги. По данным J.C. Alex et al. (1998), доза облучения врача за время операции составляет примерно 0,0018 мЗв (все тело), лучевая нагрузка на пальцы хирурга достигает 0,09 мЗв. Учитывая тот факт, что в месте инъекции остается до 95 % индикатора, а в СЛУ накапливается лишь от 0,01 до 1 % от введенной дозы, в исследовании W.A. Waddington et al. (2000) не было обнаружено сколько-либо значимого облучения патоморфологов при работе с биопсийным материалом.

Оптимальным РФП для выявления СЛУ являются меченный ^{99m}Tc радиоактивный коллоид. При этом определяющими в выборе индикатора являются размеры радиоактивных частиц, коллоид с размером частиц менее 50 нм может накапливаться не только в СЛУ, но и в последующих узлах (Peganelli G. et al., 1998), частицы более 100 нм медленно мигрируют с места инъекции. Оптимальным для выявления СЛУ был признан коллоид с размером частиц от 50 до 80 нм. В полной мере этому требованию отвечает Nanocoll (табл. 1), тем не менее в нашей стране для исследования лимфатической системы вообще и выявления СЛУ в частности нашел применение коллоидный сульфид рения (Nanocis).

Таблица 1

Радиофармпрепараты для выявления СЛУ

Радиофармпрепарат	Производитель	Размеры частиц
Nanocoll	GE Amersham	<80 нм
Nanocis	CIS bio International	3–15 нм
Microlite	Du Pont	Около 10 нм
Sulfur colloid	CIS bio International	40–10000 нм

Для интраоперационного или чрескожного выявления СЛУ используют специальные радиометры или гамма-зонды. Качество этих изделий характеризуют следующие показатели:

- пространственная селективность;
- пространственное разрешение;
- чувствительность;
- уровень радиационной защиты;
- энергетическая дискриминация;
- отображение параметров счета;
- размеры зонда.

Пространственная селективность отражает поле видения детектора. Этот показатель измеряется на расстоянии 30 см и характеризуется углом наклона, на который нужно повернуть гамма-зонд, чтобы максимальная скорость счета от источника снизилась в 2 раза. Чем меньше указанный угол, тем выше соотношение сигнала от СЛУ к фону. Этот показатель имеет принципиальное значение в тех ситуациях, когда место инъекции располагается близко к СЛУ. Современные гамма-зонды, используемые в клинической практике, обычно имеют угол наклона менее 40°.

Пространственное разрешение характеризуется минимальное расстояние между СЛУ, которое может различить гамма-зонд. Показатель измеряется на расстоянии 1 см от двух источников диаметром 3 мм. При обследовании подмышечных, паховых и подвздошных регионов рекомендуют использовать гамма-зонды с пространственным разрешением менее 25 мм. Для выявления СЛУ в области головы, шеи и надключичной зоне следует применять приборы, у которых указанный параметр менее 15 мм.

Чувствительность гамма-зонда характеризуется скоростью счета импульсов на единицу радиоактивности. Как правило, в СЛУ накапливается от 0,01 до 1 % от введенной дозы РФП, а через 20 ч, которые проходят между инъекцией 200 мБк ^{99m}Tc-коллоида и интраоперационным исследованием, в узле остается лишь от 2 до 200 кБк нуклида. Поэтому для того, чтобы радиометр смог среагировать на активность подобного уровня, его чувствительность должна превышать 5 имп/с/кБк. У современных гамма-зондов этот показатель колеблется от 10 до 1000 имп/с/кБк.

Уровень радиационной защиты гамма-зонда измеряется как процент скорости счета

от излучения, находящегося вне поля зрения детектора, к максимальной скорости счета от этого источника. Этот показатель также имеет определяющее значение в работе прибора, поскольку при недостаточной защите детектора высокая радиоактивность от места инъекции может препятствовать выявлению СЛУ. Для эффективной работы гамма-зонда уровень защиты должен быть не менее 0,1 %.

Энергетическая дискриминация в гамма-зондах используется для предотвращения регистрации рассеянных гамма-квантов в результате Комpton-эффекта.

Отображение параметров счета может выполняться на цифровом или аналоговом дисплее. Показатели должны быть четко видны на расстоянии не менее 2 м и соответствовать звуковому сигналу, издаваемому прибором.

Размеры зонда также имеют принципиальное значение, особенно для лапароскопических детекторов. Диаметр современного гамма-зонда не должен превышать 15 мм. Лапароскопический детектор при этом должен быть еще тоньше (около 10 мм) и длиной около 40 см. Возможность сгибания кончика зонда в ряде случаев позволяет с большей точностью дифференцировать СЛУ от места инъекции индикатора.

Условия выявления СЛУ зависят от вида опухоли. Так, при меланоме выявление СЛУ обычно не вызывает каких-либо сложностей. Это связано с достаточно большой дистанцией между лимфатическими узлами и новообразованием, а также с активной аккумуляцией индикатора в СЛУ. При раке молочной железы исследование осложняется невысоким накоплением радиоактивного коллоида в СЛУ, а также нередко близким расположением лимфатического узла и опухоли. Еще более сложная ситуация отмечается при выявлении СЛУ у больных раком простаты. Обычно у таких пациентов исследование затрудняется высоким уровнем фона от простаты, красного костного мозга и мочевого пузыря. Кроме того, необходимо выполнять измерения в достаточно большом количестве лимфатических бассейнов. Определенные трудности могут возникать и при обследовании пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи. Эти сложности обычно связаны с высоким уровнем фона от

места инъекции и ротовой полости, небольшим расстоянием между опухолью и лимфатическим узлом, а также невысоким уровнем накопления индикатора в СЛУ (0,001–1 %).

Вслед за выявлением СЛУ следует этап его гистологического исследования. Чаще всего для забора материала используется тонкоигольная аспирационная, центральная и вакуумная биопсии. Стандартные иммуногистохимические методики из-за длительности их выполнения неприемлемы для экстренного решения вопроса о вовлеченности в патологический процесс СЛУ. Для этих целей был разработан протокол сверхбыстрого иммуногистохимического окрашивания, который за 20 мин позволяет с высокой точностью диагностировать инфильтрацию злокачественными клетками лимфатического узла (Richter, 1999).

Выявление СЛУ опухолей различных локализаций имеет свои особенности, связанные с локализацией опухоли и спецификой лимфатического оттока от новообразования.

Рак молочной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин Европы, Австралии и Северной Америки. Опухоль данной локализации развивается на протяжении жизни у каждой восьмой – двенадцатой женщины Европы. Радикальная мастэктомия с аксиллярной лимфаденэктомией является общепринятой тактикой лечения пациенток с раком молочной железы. Однако у больных с ранней стадией этого заболевания метастазы в аксиллярные лимфатические узлы, по данным ряда авторов, обнаруживаются в 0–28 % случаев (Witt A. et al., 2002). При этом лимфаденэктомия увеличивает риск развития послеоперационных осложнений (отеки, оне-

мение рук), которые наблюдаются у 28 % женщин после иссечения более чем 10 аксиллярных лимфатических узлов.

Следует отметить, что, помимо метастазов в аксиллярные лимфатические узлы, частота которых достигает 75 % случаев регионального метастазирования, при раке молочной железы может встречаться распространение злокачественных клеток в параглангулярные (6–8 %), парастернальные (20–28 %), интрапекторальные (2 %) лимфатические узлы. Примерно 7 % опухолей метастазируют в 2 бассейна одновременно (Veronesi, 1993). Отток лимфы в аксиллярные, параглангулярные и интрапекторальные узлы обычно происходит из верхней, боковой и нижней части молочной железы, в парастернальные – от ее медиальной области. Однако существует множество анатомических вариантов.

Существует прямая корреляционная связь между величиной опухоли и частотой вовлечения в патологический процесс аксиллярных лимфатических узлов (табл. 2). В связи с этим клиническая значимость выявления СЛУ падает у пациентов со злокачественными новообразованиями больших размеров (pT₂ и pT₃) (Graves T.A. et al., 1996; Cox, 1998).

При **малигнизированной меланоме** диагностика состояния регионарных лимфатических узлов является важным критерием для оценки прогнозирования течения заболевания. Так, при радикальном хирургическом удалении первичной опухоли и регионарных метастазов 5-летняя выживаемость достигает 65 %, в случае же резекции только первичного очага – всего 35 %. При локализации опухоли на конечностях топография СЛУ не представляет проблемы (Alex J.C., 1998; Maza S. et al., 2003). В случае

Таблица 2

Величина опухоли и частота метастазирования в аксиллярные лимфатические узлы

Стадия процесса	Диаметр опухоли, см	Частота метастазирования в аксиллярные лимфатические узлы, %
pT _{1a}	<0,5	20,6
pT _{1b}	0,5–0,9	20,6
pT _{1c}	1–1,9	33,2
pT ₂	2–2,9	44,9
	3–3,9	52,1
	4–4,9	60
pT ₃	>5	70,1

же, когда опухоль расположена в области головы или туловища, отток лимфы, как правило, осуществляется в несколько бассейнов, и их диагностика имеет большое значение для оценки лимфогенного распространения опухоли. Состояние сторожевых ЛУ при меланоме кожи отражает состояние лимфатического коллектора с точностью 96,7 %. При этом специфичность метода составляет 100 %, чувствительность – 71,4 % (Пак Д.Д., 2008).

Несмотря на устойчивую тенденцию последних лет к снижению заболеваемости **раком желудка**, эта патология продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. В настоящее время в России рак желудка занимает второе место в структуре заболеваемости мужчин (14,7 %) и третье – в структуре заболеваемости женщин (10,8 %) (Чиссов В.И., 1998). Оперативное лечение остаётся основным компонентом радикального лечения рака желудка. Интерес к проблеме СЛУ при раке желудка связан с увеличением числа больных с ранним раком желудка в таких странах, как Япония и Южная Корея, где их доля превышает 50 %. В этом случае целесообразность выполнения превентивной расширенной лимфодиссекции, которая в странах Юго-Восточной Азии является стандартом лечения, широко обсуждается. В настоящее время негативная точка зрения по поводу определения СЛУ у больных раком желудка, связанная со сложностью путей лимфооттока от различных отделов желудка и наличием длинных экстраорганных лимфатических протоков, определяющих высокую частоту появления «прыгающих» метастазов (Miyayama K. et al., 1999 Tsuburaya A. et al., 2002), активно пересматривается. Так, согласно данным исследователей Токийского противоракового национального центра (Kitagawa Y. et al., 2001, 2002), метод характеризуется сравнительно высокой чувствительностью и специфичностью при определении лимфогенных метастазов и может быть использован для дифференцированного подхода к лапароскопической/открытой хирургии рака желудка. Сообщается о высокой чувствительности (83,3–84,6 %) и специфичности (100 %) методики (Kim M.C. et al., 2003; Cheifetz R., 2006). В большинстве исследований

РФП при раке желудка вводится субмукозно, по периферии опухоли, как правило, в четырех точках, инъекции выполняются во время гастроскопии, за сутки до операции.

Рак щитовидной железы – наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование эндокринной системы. За последние 10 лет заболеваемость этой патологией возросла более чем в два раза. Общая частота метастатического поражения шейных лимфоузлов составляет, по разным данным, от 17 до 70 %. В настоящее время принято выделять 6 уровней лимфатических узлов шеи. При этом I уровень включает лимфоузлы подбородочных треугольников, II уровень – лимфоузлы, расположенные вдоль сонной артерии, выше ее бифуркации, III уровень – лимфоузлы вдоль сонной артерии, от бифуркации до ее пересечения с лопаточно-подъязычной мышцей, IV уровень – лимфоузлы, расположенные вдоль сонной артерии ниже лопаточно-подъязычной мышцы, V уровень включает лимфоузлы боковых треугольников шеи, VI уровень – лимфоузлы, расположенные в пре- и паратрахеальной клетчатке, а также в яремной вырезке (Haigh P.I. et al., 2000).

При дифференцированном раке щитовидной железы с наибольшей частотой поражаются лимфоузлы VI уровня. Частота метастазирования при этой патологии, по данным различных авторов, составляет от 10,2 до 52,4 % (Schuer A.J., 2005). Коллоидный препарат вводится в ткань железы в четырех точках по периферии опухоли.

Рак легкого – наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин. Частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы колеблется от 23 до 87 % в зависимости от стадии заболевания (Yang S.T. et al., 2001). Выделяют несколько групп лимфатических узлов легких: бронхопульмональные, трахеобронхиальные, бифуркационные, паратрахеальные. Несмотря на четкое сегментарное строение легких, лимфатическая система характеризуется большим количеством коллатералей, что приводит к высокому проценту так называемых прыгающих метастазов – до 70 %, по данным некоторых авторов. Данная ситуация ставит под сомнение целесообразность поиска СЛУ при раке легкого. В настоящее время

проводятся исследования, посвященные этому вопросу (Liptay M.J. et al., 2000).

При периферических раках РФП вводится либо непосредственно в опухоль, либо в окружающую ткань, при центральном раке коллоид вводят субмукозно с помощью бронхоскопа.

Плоскоклеточные злокачественные опухоли – самый частый гистотип опухолей **головы и шеи**. Приблизительно в 40–50 % случаев опухолей головы и шеи развивается местный рецидив заболевания. Это связано, прежде всего, со сложностью выявления регионального метастазирования патологического процесса, поскольку ни одно из имеющихся в арсенале современной медицины средств (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ) не позволяет достоверно оценивать состояние регионарных лимфатических узлов. Более того, нередко тонкоигольная биопсия лимфатических узлов этой локализации оказывается неэффективной, в этих случаях следует выполнять лимфоаденэктомию (Ambrosch et al., 1995, 1996).

Выявление СЛУ при злокачественных новообразованиях головы и шеи, с одной стороны, позволяет диагностировать субклинические лимфогенные метастазы, с другой – сталкивается с рядом нерешенных проблем. Первая

из них связана с техническими сложностями выявления СЛУ из-за малого расстояния от последнего до места инъекции. Вторая обусловлена возможным нарушением дренажа лимфы в тех случаях, когда «сторожевой» узел поражен метастазом (Jansen et al., 2000).

Таким образом, выявление СЛУ все более широко используется в онкологической практике. Это связано как с высокой прогностической значимостью состояния лимфоузлов, так и с необходимостью индивидуального подхода к определению объема хирургического вмешательства при злокачественных новообразованиях. При этом если при раке молочной железы и меланоме значимость радионуклидного выявления СЛУ хорошо изучена и во многих странах метод входит в медицинские стандарты лечения этих злокачественных новообразований, то при опухолях других локализаций необходимо проведение дополнительных научных изысканий. Эти исследования должны быть направлены на решение технических проблем диагностики СЛУ и на изучение особенностей лимфатического оттока злокачественных новообразований различных локализаций, размеров и гистотипов.

Поступила 12.01.08