

В помощь практическому врачу

Применение навигационной системы «DeclipseSPECT» для интраоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов при злокачественных опухолях различных локализаций

А.О. Гладышев, В.А. Кондратович, С.Ф. Гурецкая, Ю.В. Михальцова

УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»

The experience of using navigating system «DeclipseSESPECT» for intraoperative sentinel lymph node mapping in different malignancies

A.O. Gladyshev, V.A. Kondratovich, S.F. Guretskaya, J.M. Michaltsova

Ключевые слова: сигнальный лимфоузел, «DeclipseSPECT», рак молочной железы, меланома кожи, рак вульвы, рак эндометрия, рак щитовидной железы

В статье представлены результаты применения навигационной системы «DeclipseSPECT» для обнаружения сигнальных лимфоузлов при раке молочной железы, меланоме кожи, раке эндометрия, раке вульвы, раке щитовидной железы. Принцип работы системы «DeclipseSPECT» основан на изотоп-ассоциированном методе детекции сигнальных лимфоузлов и позволяет получить их интраоперационную 3D визуализацию путем прямого сопоставления 3D изображения с реальной анатомической картиной и, следовательно, добиться максимальной точности при удалении опухолевой ткани и лимфоузлов.

Key words: sentinel lymph node, «DeclipseSPECT», breast cancer, skin melanoma, vulvar cancer, endometrial cancer, thyroid cancer

In the article are represented the results of applying the navigation system «DeclipseSPECT» for the detection sentinel lymph nodes with breast cancer, melanoma of the skin, cancer of endometrium, cancer of the vulva, cancer of the thyroid gland. The principle of the work of system «DeclipseSPECT» is based on the isotope-associated method of the detection of sentinel lymph nodes and make it possible to obtain their intraoperating 3d visualization by the way of the straight comparison of 3D images with the real anatomical picture and to, therefore, attain maximum accuracy with the removal of tumor tissue and lymph nodes.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних двух десятков лет подходы к выполнению лимфодиссекции при злокачественных опухолях различных локализаций претерпели значительные изменения. Если в начале и середине XX века, например, при раке молочной железы обязательным считалось выполне-

ние мастэктомии с удалением подмышечных лимфоузлов 1–3 уровней [1], то, согласно современной концепции, при отсутствии метастазов в аксиллярных лимфоузлах, лимфаденэктомию можно не выполнять [2, 3].

С целью улучшения диагностики раннего метастазирования у онкологических пациентов весьма актуальным представляется использование концепции «сторожевого

лимфоузла», предложенной Cabanas [4] в 1977г. По его мнению, лимфоотток из любого участка тела или органа осуществляется в каком-либо преимущественном направлении и, следовательно, должен существовать некий основной, так называемый «сторожевой» или «сигнальный», лимфатический узел, через который осуществляется преимущественный пассаж лимфы. Именно в лимфатических узлах на этом направлении возникают первые метастазы злокачественных опухолей. Еще в 1994 г. исследования Giuliano et al. [5] показали, что состояние сторожевого лимфоузла в точности отражает состояние всего лимфатического коллектора, дренирующего пораженный опухолью орган.

Актуальность проблемы ранней диагностики метастатического поражения регионарных лимфоузлов представляется чрезвычайно важной, так как интраоперационное определение состояния сигнального лимфоузла позволяет обоснованно выбрать адекватный объем хирургического вмешательства на лимфатическом аппарате.

Согласно вышеуказанной концепции «сторожевого лимфоузла» следует считать, что при отсутствии его метастатического поражения, в остальных лимфоузлах регионарного коллектора метастазы опухоли также отсутствуют. В связи, с чем в таких случаях возникает вопрос о целесообразности выполнения полной лимфодиссекции.

С 1990-х годов в странах Западной Европы и США широко используется биопсия сигнальных лимфоузлов при раке молочной железы. Показанием к данному вмешательству является рак молочной железы с размером первичной опухоли до 3 сантиметров при отсутствии клинически определяемых метастазов в подмышечных лимфоузлах. Выполнение эксцизионной биопсии сигнальных лимфоузлов у пациенток с опухолями больших размеров нежелательно, поскольку приводит к увеличению риска ложноотрицательных заключений. С увеличением размеров опухоли частота ложноотрицательных биопсий сигнальных лимфоузлов возрастает с 2,3 % до 9,4% [6]. Наличие опухолевого роста в сигнальном лимфоузле при срочном морфологическом исследовании является показанием к выполнению подмышечной лимфодиссекции. При интактном лимфоузле вмешательство ограничивается его биопсией [3].

Это, несомненно, имеет ряд преимуществ перед рутинным методом лимфодиссекции, так как данная процедура значительно менее травматична и, следовательно, позволяет уменьшить число послеоперационных осложнений как в раннем (длительная лимфоррея, формирование лимфокист), так и в позднем послеоперационном периоде (ограничение движений и отек верхней конечности, нейропатии, болевой синдром, рожистое воспаление). Сокращаются сроки пребывания пациенток в стационаре, а также значительно улучшается общее качество их жизни после операции [7, 8, 9].

Исследование, проведенное в клинике Мейо в 2003 году среди 776 пациенток с раком молочной железы, из которых в 685 случаях была выполнена биопсия сигнального лимфоузла, а в 91 тотальная подмышечная лимфаденэктомия, показало, что процент послеоперационных осложнений был значительно выше в группе пациенток, которым выполнялась подмышечная лимфодиссекция. Так, в группе пациенток с выполненной биопсией сигнального лимфоузла, лимфадема встречалась у 6%, болевой синдром — у 14%, серома — у 7%, инфекционные осложнения — у 3% женщин. После выполнения подмышечной лимфаденэктомии вышеуказанные осложнения наблюдались в 34%, 38%, 24% и 9% случаев соответственно [10].

Кроме того, по данным литературы объем лимфодиссекции при раке молочной железы достоверно не влияет на частоту рецидивов заболевания и общую выживаемость [10, 11, 12, 13].

Биопсия сигнального лимфоузла успешно применяется и при опухолях других локализаций. Так при меланоме кожи использование данного метода позволяет повысить 10-летнюю выживаемость пациентов с субклиническими метастазами в регионарных лимфоузлах на 44% по сравнению с пациентами, которым биопсия сигнального лимфоузла и лимфодиссекция при его поражении не выполнялись [14]. Однако, локализация опухоли на коже головы и шеи, наличие изъязвления опухоли, а также увеличение толщины опухоли повышают частоту ложноотрицательных результатов [15].

В целом, при опухолях головы и шеи применение биопсии сигнальных лимфоузлов сопряжено с рядом проблем, вследствие наличия, как правило, нескольких сигнальных лимфоузлов для одной опухоли, а также ввиду особенностей анатомических структур и близости первичного очага и метастазов. Поэтому применение стандартных методик обнаружения сигнальных лимфоузлов в этом случае малоэффективно.

Обнадеживающие данные получены при выполнении биопсии сигнальных лимфоузлов у пациенток с раком вульвы и шейки матки. Также предпринимаются попытки внедрить биопсию сигнальных лимфоузлов и при лечении рака эндометрия, однако в связи с труднодоступной локализацией опухоли и трудностью обнаружения сигнальных лимфоузлов, результаты использования подобной методики оставляют желать лучшего [16].

Согласно данным различных исследователей, при раке вульвы частота рецидивов опухоли в паховых лимфоузлах колеблется от 0 до 8% при выполнении только биопсии сигнальных лимфоузлов по сравнению с 0–4% при пахово-бедренной лимфаденэктомии, что имеет тесную связь с уровнем ложноотрицательных результатов [17]. Смертность в группе пациенток с нераспознанными метастазами в пахово-бедренных лимфоузлах, которым не была выполнена лимфодиссекция, составляет от 65 до 75% [18].

При раке шейки матки на ранних стадиях (1А, 1В), учитывая частоту метастазирования опухоли в регионарные лимфоузлы, тазовой лимфодиссекции можно избежать в 85–100% случаев, однако частота ложноотрицательных результатов составляет 4,76% при применении стандартных методик определения сигнальных лимфоузлов [19].

В настоящее время используются различные методики обнаружения сигнальных лимфоузлов. Так при контрастно-визуальном способе рядом с опухолью вводится специальный краситель, поглощаемый сигнальными лимфоузлами, что, в свою очередь, позволяет визуализировать их во время операции.

При изотоп-ассоциированном методе радиоактивный изотоп вводят подкожно в область локализации опухоли в предоперационном периоде. Затем выполняется тотальная

лимфосцинтиграфия, во время которой на теле пациента выявляется область с наибольшей гамма-активностью, которая и является проекцией сигнального лимфоузла. Интраоперационно для обнаружения сигнального лимфоузла и последующей его эксцизии используется ручной гамма-детектор. Преимущество данного способа в том, что он дает возможность выполнить кожный разрез в проекции сигнального лимфоузла, однако определить его точную локализацию, глубину залегания в мягких тканях, а также количество сигнальных лимфоузлов с помощью этого метода невозможно.

Изотоп-ассоциированный метод положен в основу новейшей системы для интраоперационной визуализации опухолей и лимфоузлов — «DeclipseSPECT», произведенной фирмой «Surgiceye» (Германия) (рис. 1).



Рисунок 1 — Система «DeclipseSPECT»

Система позволяет точно определить локализацию первичной опухоли и всех сигнальных лимфоузлов в формате 3D. Работа системы «DeclipseSPECT» основывается на интеграции радиоактивных сканов зоны исследования с обычным видеосигналом и инфракрасным излучением от антенн установленных на гамма-зонде и теле пациента, что позволяет достигать прямого сопоставления 3D радиометки с реальной анатомической картиной и, следовательно, добиться максимальной точности при удалении опухолевой ткани и лимфоузлов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты использования навигационной системы «DeclipseSPECT» для интраоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов у пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций, находившихся на лечении в Минском городском клиническом онкологическом диспансере (МГКОД) в марте–апреле 2014 года. В исследование были включены 22 пациента с различными опухолями, из которых 12 составили пациентки с раком молочной железы (стадия 0 — 1 пациентка, стадия 1 — 4 пациентки, стадия 2 — 3 пациентки, стадия 3 — 4 пациентки); 4 пациентки с меланомой кожи, из них стадия 0 — 2 пациентки, стадия 2 — 1 пациентка, стадия 3 — 1 пациентка; 2 пациентки с раком тела матки (1 — стадия 2, 1 — стадия 3), 1 с раком вульвы (стадия 3) и 3 пациента с раком щитовидной железы (1 пациент — стадия 4, 2 пациентки — стадия 1). Их средний возраст составил 54,5 года. Женщин было 21 (95,5%), мужчин 1 (4,5%) соответственно.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Microsoft Excel» для Windows XP. Рас-

считана диагностическая точность, чувствительность и специфичность предложенного метода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Все включенные в исследование пациенты были обследованы согласно алгоритмам диагностики и лечения злокачественных новообразований (приказ министерства здравоохранения Республики Беларусь N 258 от 11.03.2012 г.). Всем пациентам до операции выполнялось ультразвуковое исследование регионарных лимфоузлов. Данных за их метастатическое поражение не получено в 100% случаев. Диагноз первичной опухоли был верифицирован цитологически во всех случаях. При проведении данного исследования использовался лиофилизированный порошок для получения раствора ^{99m}Tc -СЕНТИ-СЦИНТ, действующим веществом которого является человеческой альбумин 100–600нм. Для мечения одного флакона лиофилизированного порошка «СЕНТИ-СЦИНТ» использовалось 1–5 мл стерильного раствора натрия пертехнетата ^{99m}Tc с максимальной радиоактивностью 5,5 ГБк, при комнатной температуре с экспозицией 20 минут. В зависимости от активности раствора ^{99m}Tc для мечения, один флакон может быть использован у нескольких пациентов (3–10).

Пациентам с меланомой кожи, опухолями щитовидной железы, вульвы и тела матки изотоп вводили за 2 часа до операции в зону первичной опухоли в дозе 0,25–0,3 мл на 1 инъекцию, количество инъекций — 4–6 (общий объем не менее 1 мл), активностью 15–30 МБк.

Пациенткам с раком молочной железы изотоп вводился подкожно параареолярно или перитуморально также за 2 часа до операции (рис. 2).



Рисунок 2 — Технология введения изотопа

После введения изотопа в гамма-камере выполнялась тотальная сцинтиграфия тела пациентов. Места максимального накопления изотопа в области первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов отмечались метками на коже (рис. 3).

После этого пациенты подавались в операционную. С помощью системы «DeclipseSPECT» выполнялась детекция сигнальных лимфатических узлов в 3D формате и их последующая эксцизионная биопсия (рис. 4).

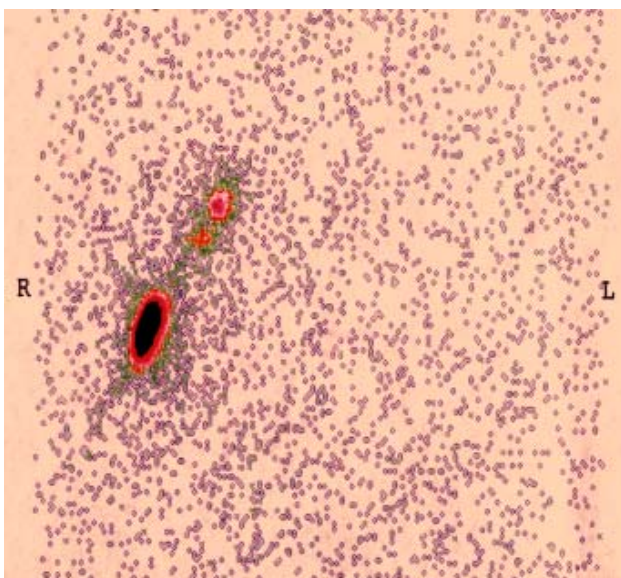
Визуализировать сигнальный лимфоузел удалось в 100% случаев, что было подтверждено сканированием удаленного лимфатического узла *in vitro*, а также сканированием ложа удаленного узла гамма-зондом. Сигнальные лимфатические узлы были подвергнуты срочному гистологическому и цитологическому исследованию. Независимо от его результатов пациентам с раком молочной и щитовидной желез дальнейшее вмешательство на лимфатическом аппарате было выполнено в объемах, установленных алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований (приказ министерства здравоохранения Республики Беларусь N 258 от 11.03.2012г.): аксиллярная диссекция 1–3 уровней и двусторонняя латеральная шейная диссекция 2–6 уровней соответственно. У пациенток с меланомой кожи, раком тела матки и вульвы объем операции был изменен в сторону расширения лимфодиссекции при обнаружении метастатического поражения сигнального лимфоузла при срочном морфологическом исследовании.

У пациенток с раком молочной железы в 3-х случаях при срочном гистологическом исследовании сигнального лимфоузла признаков опухолевого роста обнаружено не было. По ре-

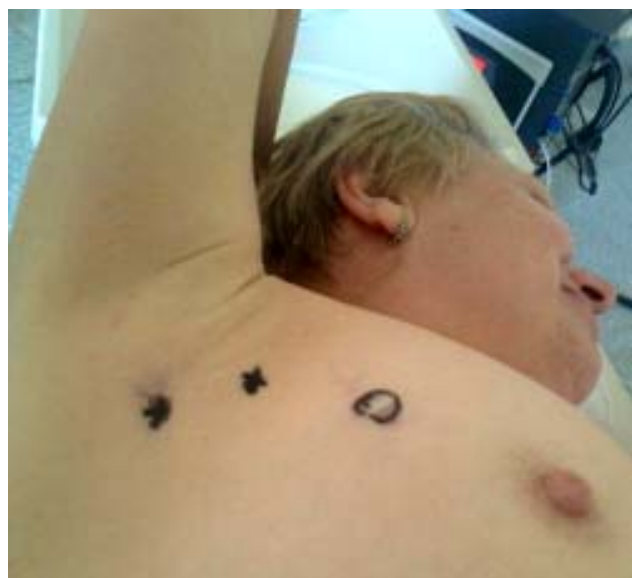
зультатам же окончательного гистологического исследования в 2-х из трех случаев обнаружены микрометастазы в сигнальном лимфоузле, а в одном случае макрометастазы и в сигнальных и в остальных лимфоузлах удаленного коллектора. У 6 пациенток метастазы не обнаружены ни в сигнальном, ни в остальных удаленных узлах лимфоколлектора. У 3-х пациенток метастазы были выявлены в сигнальных лимфоузлах, при этом в 2-х случаях эти метастазы явились единственными.

При меланоме кожи данные срочного и окончательного исследования сигнального лимфоузла совпали в 100% случаев. В 3-х случаях была выполнена эксцизионная биопсия подмышечных лимфоузлов и в одном случае эксцизионная биопсия пахового лимфоузла. Все первичные опухоли локализовались на туловище. При этом поражение подмышечного сигнального лимфоузла выявлено только в одном случае, при локализации опухоли на коже лопаточной области. Кроме того, этот узел оказался единственным пораженным из удаленных затем остальных узлов.

У 1 пациентки с раком тела матки в сигнальном внутрибрюшном лимфоузле справа выявлен метастаз рака, при этом по результатам выполненной тазовой лимфодиссекции имелось двустороннее метастатическое поражение подвздошных лимфоузлов. У второй пациентки из этой группы данных за метастатическое поражение сигнального лимфоузла не выявлено. У пациентки с раком вульвы при срочном исследовании сигнального пахового лимфатического узла выявлено его опухолевое поражение, однако при исследовании удаленных при лимфодиссекции остальных лимфоузлов данного регионарного коллектора признаков их метастатического поражения не выявлено.



А



Б

Рисунок 3 — Визуализация и маркировка сигнальных лимфоузлов

У пациентов с тиреоидным раком во всех 3-х случаях и при интраоперационном и при окончательном гистологическом исследовании сигнальных лимфоузлов данных за их метастатическое поражение получено не было, тогда, как при исследовании удаленных в ходе дальнейшей лимфодиссекции узлов во всех случаях в них выявлены метастазы, в том числе в узлах других коллекторов на шее.

Данные о точности, чувствительности и специфичности метода для каждой нозологии и в целом приведены в

таблице. Так для рака молочной железы точность составила 83%, чувствительность — 57%, специфичность — 100%; для меланомы кожи, рака тела матки и вульвы 100%, 100% и 100% соответственно. Неинформативным метод оказался для определения метастазов рака щитовидной железы в сигнальных лимфоузлах. В целом для всех нозологических форм опухолей точность метода составила 76,6%, чувствительность — 71,4%, специфичность — 80% соответственно.

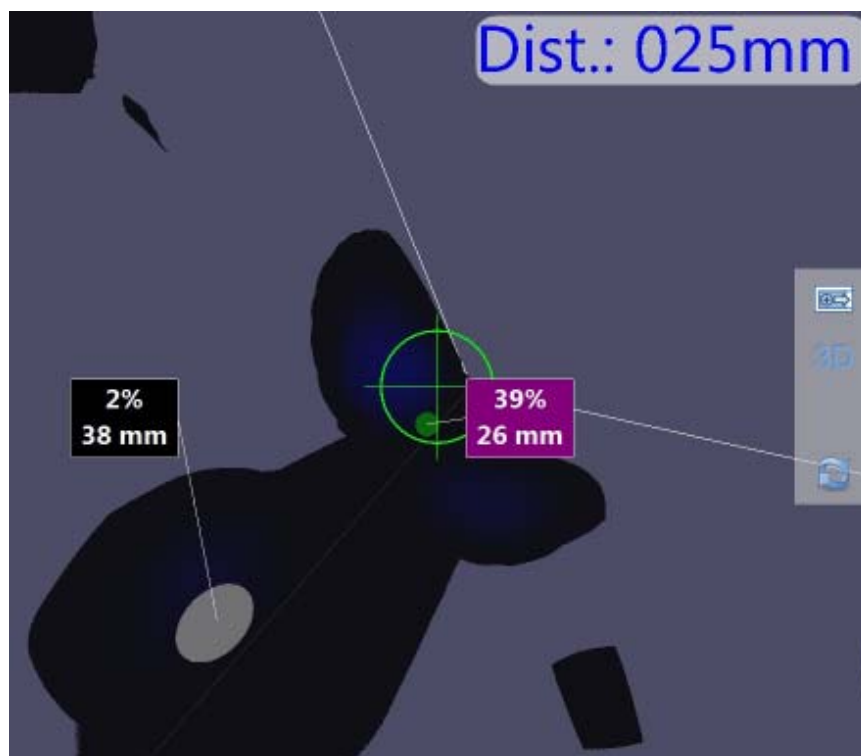


Рисунок 4 — Визуализация и топография сигнальных лимфоузлов в 3D формате на экране монитора системы «DeclipseSPECT»

Таблица — Результаты применения системы «DeclipseSPECT» для визуализации сигнальных лимфоузлов

Нозологическая форма	Совпадение данных исследования сигнального лимфоузла и окончательного гистологического исследования лимфоузлов удаленного коллектора да/нет	Точность метода, %	Чувствительность метода, %	Специфичность метода, %
Рак молочной железы	9/3	83	57	100
Меланома кожи	4/0	100	100	100
Рак тела матки	2/0	100	100	100
Рак вульвы	1/0	100	100	100
Рак щитовидной железы	0/3	0	0	0
Итого	16/6	76,6	71,4	80

ВЫВОДЫ

Метод определения сигнальных лимфатических узлов с помощью системы «DeclipseSPECT» является инновационным в диагностике раннего их поражения при раке молочной железы, раке вульвы и эндометрия, а также при меланоме кожи. Неудовлетворительные результаты, полученные при использовании системы у пациентов с раком щитовидной железы, объясняются наличием нескольких сигнальных лимфоузлов для этой опухоли, а также малым количеством наблюдений. В целом метод обладает высокой точностью, чувствительностью и специфичностью (76,6%, 71,4% и 80% соответственно), что, несомненно, делает применение системы «DeclipseSPECT» оправданным при злокачественных опухолях исследуемых локализаций. Кроме того, по накоплению достаточного количества наблюдений, в особенности при раке молочной железы, целесообразно изучение возможности отказа от выполнения радикальной аксиллярной лимфодиссекции при интактных сигнальных лимфатических узлах.

Список использованных источников

1. Б.Е. Петерсон «хирургическое лечение злокачественных опухолей» // Москва. «Медицина» — 1976г. — с 187–197
2. Goldhirsch A., Ingle J., Gelber R. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St.Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009 // Ann. of Oncology. — 2009. — Vol.20. — P.1319–1320.
3. «Breast Cancer» ESMO Pocket Guidelines 2013
4. Cabanas R.M. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. UrolClin North Am 1992; 19(2): 267–276.
5. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis. Cancer 2006;106:4–16
6. Петровский С.Г. «Значение биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы» // Автореферат дисс. Спб 2005
7. Dawson I., Stam I., Helsinga J.M., Kalsbeek H.I. Effect of shoulder immobilization on wound seroma and shoulder dysfunction following modified radical mastectomy: a randomized prospective clinical trial / I. Dawson, I. Stam, J.M. Helsinga, H.I. Kalsbeek // Br. J. Surg., 1989.–N76. — P.311–312
8. Maunsell E., Brisson J., Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer / E. Maunsell, J. Brisson, L. Deschenes // Can. J. Surg., 1993. — N 36. — P.315–320
9. Petrek J.A., Peters M.M., Nori S. Axillary lymphadenectomy: a prospective, randomized trial of thirteen factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization / J.A. Petrek, M.M. Peters, S. Nori // Arch. Surg., 1990. — N125. —P.378–382.
10. D. Kay Blanchard, MD, PhD; John H. Donohue, MD; Carol Reynolds, MD; Clive S. Grant, MD. Relapse and Morbidity in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy Alone or With Axillary Dissection for Breast Cancer.// Arch Surg. 2003;138: 482–488.
11. Axillary recurrence rate following negative sentinel lymph node biopsy for invasive breast cancer. Long-term follow-up.// Ann. Surg. Oncol. 2010 Feb. 17(2): 552–557
12. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whithworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M, Ballman K: Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. Ann Surg 2010;252: 426–433.
13. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Проблемы хирургического лечения рака молочной железы.// Практическая онкология Т. 11, N 4 — 2010 с 217–220.
14. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014; 370: 599–609
15. Manga G, Rubello D, Romanini A et al. Sentinel lymph node mapping in melanoma: the issue of false-negative findings. Clin Nucl Med. 2014 Feb 20
16. Ali Ayhan et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature/ World J Surg Oncol 2008;6: 53
17. Levenback CF, van der Zee AG, Rob L et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel node Society Meeting, Feb 21, 2008. Gynecol. Oncol. Aug 2009; 114(2): 151–6
18. Gonzales Bosquet J, Magrina JF et al. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol. Oncol. Jun 2005; 97(3): 828–33
19. Rhim CC, Park JS et al. Sentinel node biopsy as an indicator for pelvic nodes dissection in early stage cervical cancer/ J Korean Med Sci 2002, 17:507–511