

*С.В. Канаев, С.Н. Новиков, П.В. Криворотько, В.Ф. Семиглазов, Л.А. Жукова,
П.И. Крживицкий*

МЕТОДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ БИОПСИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Радионуклидная визуализация сигнальных лимфоузлов (СЛУ) выполнена у 122 больных раком молочной железы, которым перед биопсией этих лимфоузлов выполнялось внутриопухолевое введение коллоидных радиофармпрепаратов (РФП): у 89 больных — нанокolloидных (НК), а у 33 — коллоидных с размером частиц от 200 до 1000 нм. После введения НК изображение СЛУ получено у 83 из 89 женщин. (93,3%). После введения крупных (200-1000 нм и более) коллоидов визуализация СЛУ в этой группе достигнута у 27 из 33 пациенток, т.е. в 81,8% случаев ($p < 0.05$). При использовании НК в 55,8% случаев, наряду с СЛУ подмышечной области, получено изображение СЛУ в парастернальной области и/или лимфоузлов (ЛУ) второго и более порядков в подмышечной, под- и надключичной областях. Напротив, при использовании более крупных коллоидов в 85,1% случаев РФП накапливался только в СЛУ подмышечной области. Указанные отличия в топографии поглощения радиоколлоидов различного диаметра достоверны ($p = 0.01$).

Выводы. Использование НК РФП по сравнению с коллоидными РФП более крупного диаметра позволяет достоверно повысить эффективность визуализации СЛУ до 98,9%, однако, у 55,8% больных приводит к сопутствующему накоплению РФП в ЛУ второго порядка.

В настоящее время биопсия сигнальных лимфоузлов (СЛУ) относится к числу базовых методов диагностики поражения регионарных лимфоузлов (ЛУ) и рекомендуется экспертами Международного Противоракового Союза в качестве стандартного метода при определении степени распространенности процесса у больных раком молочной железы (РМЖ) [1]. Вместе с тем, обращает на себя внимание разнообразие подходов к методологии биопсии СЛУ. В частности, до настоящего времени не существует четких рекомендаций в отношении оптимального размера радиоколлоидов, используемых для маркировки СЛУ. Ряд авторов указывают на ощутимые преимущества коллоидных радиофармпрепаратов

(РФП) с диаметром частиц до 80-100 нм [9]. С другой стороны, имеются указания на высокую информативность маркировки СЛУ при использовании коллоидов более крупного диаметра [4].

Многообразие подходов сохраняется и при решении вопроса о целесообразности проведения радионуклидной визуализации СЛУ в предоперационном периоде. С одной стороны, имеются указания на то, что скintiграфия СЛУ имеет важное значение для их точной локализации определения ЛУ, расположенных за пределами подмышечной области [11]. С другой стороны, отказ от радионуклидной визуализации существенно упрощает процедуру и делает ее доступной для учреждений, не имеющих радиоизотопных лабораторий.

Основные задачи представленного исследования заключались в изучении особенностей лимфооттока от опухолей молочной железы при использовании нано- и милликоллоидов, а также в уточнении роли радионуклидной визуализации в планировании и проведении биопсии СЛУ у больных РМЖ.

Материал и методика

Проведен ретроспективный анализ результатов радионуклидной визуализации лимфоузлов (РВЛУ), выполненной после внутриопухолевого введения коллоидных радиофармпрепаратов (РФП) у 122 первичных больных раком молочной железы (РМЖ), обследованных в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2007 по 2011 год. У всех пациентов, вошедших в исследование, диагноз РМЖ был установлен цитологически и/или морфологически в предоперационном периоде и подтвержден при морфологическом исследовании гистологического материала, полученного во время операции. Во всех случаях РВЛУ выполнялась перед проведением хирургических вмешательств, в том числе, эксцизионной биопсии. Пациентки с предшествующими хирургическими манипуляциями на молочной железе исключались из анализируемой группы.

РВЛУ выполнялась в виде серии статических изображений, полученных после внутриопухолевого введения коллоидных частиц различного диаметра: у 89 пациенток осуществлялось введение ^{99m}Tc -нанноциса — коллоидного радиофармпрепарата (РФП) с диаметром частиц не более 80-100 нм, у оставшихся 33 женщин исследование проводилось после введения ^{99m}Tc -технефита — радиоколлоида с диаметром частиц от 200 до 1000 нм [6]. После приготовления РФП согласно инструкциям производителей, 37-150 МБк меченого коллоидного РФП в объеме от 0.1 до 1.0 мл

вводилось непосредственно в опухоль. В течение первых 30 мин после введения РФП до момента появления изображения СЛУ выполнялись статические исследования с интервалом 5-10 мин. Отсроченные скintiграммы производились через 240 мин, а у 53 обследованных — через 240 и 480-720 мин после введения РФП.

При анализе динамических скintiграфических изображений отмечалось количество и локализация ЛУ, накапливающих радиоколлоиды. Определялись СЛУ, которые соответствовали хотя бы одному из следующих критериев: единственный ЛУ, накапливающий радиоколлоиды (рис. 1); первый визуализированный ЛУ; ЛУ, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов (рис. 2); ЛУ, расположенные в парастернальной области. Все ЛУ, визуализированные в той или иной анатомической области (за исключением парастернальной) после появления в данной области СЛУ, рассматривались как ЛУ второго или третьего порядка.

Различия в количестве и топографии СЛУ и ЛУ второго и более порядка после введения нанокolloидных РФП с диаметром частиц до 80-100 нм и более крупных коллоидных частиц диаметром 200-1000 нм сравнивались с помощью непараметрических критериев оценки с использованием стандартного пакета статистических программ «Statgraphics».

Результаты и обсуждения

После введения нанокolloидных РФП с диаметром частиц до 80-100 нм скintiграфическое изображение СЛУ получено у 83 из 89 обследованных женщин. В 6 случаях СЛУ не визуализировались, причем, у 5 из 6 этих больных при гистологическом исследовании операционного материала обнаружено массивное поражение подмышечных ЛУ, которое, вероятно, препятствовало эффективному транспорту радиоколлоидов из места введения в регионарные ЛУ. В одном наблюдении отсутствие накопления нанокolloидных РФП в СЛУ осталось без объяснения. В целом, эффективность использования нанокolloидов с диаметром частиц менее 100 нм для визуализации СЛУ у пациентов без массивного поражения подмышечных лимфоколлекторов составило 98,9%.

Возможности визуализации СЛУ после введения коллоидных частиц более крупного размера (порядка 200-1000 нм и более) оказались существенно скромнее. Скintiграфическое изображение СЛУ в этой группе больных получено у 27 из 33 пациенток, т.е. в 81,8% случаев. У 6 женщин СЛУ не визуализировались, причем, только у 1 из 6 этих больных в ходе оперативного вмешательства выявлено метастатическое поражение подмышечных ЛУ. В оставшихся 5 наблюдениях отсутствие транспорта радиоколлоидов из места введения в СЛУ, возможно, объясняется несоответствием между небольшим диаметром лимфатических капилляров и крупным размером коллоидных частиц. Различия в эффективности визуализации СЛУ после введения нанокolloидов и более крупных коллоид-

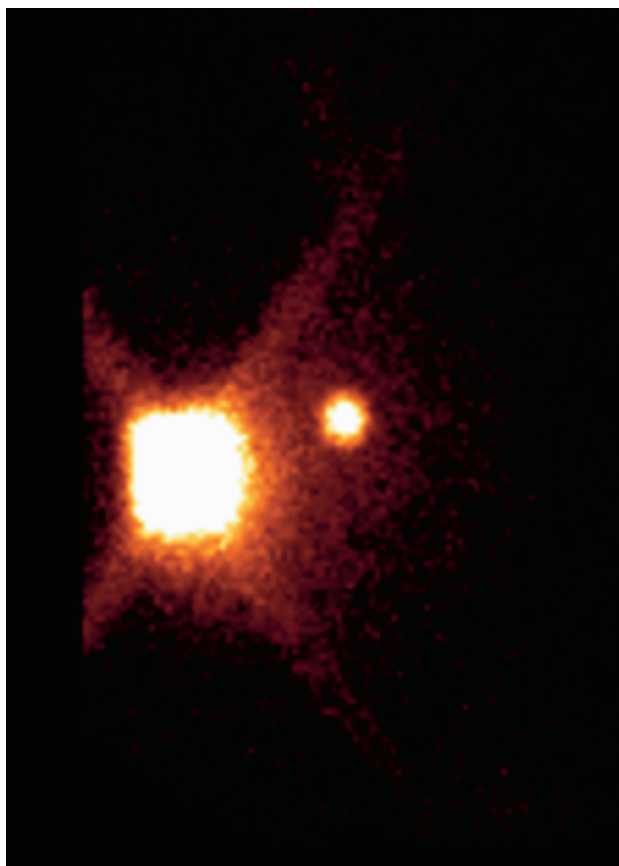


Рис. 1. Единственный сигнальный лимфатический узел в подмышечной области больной С (см. текст)



Рис. 2. Сигнальный лимфатический узел подмышечной области, связанный «дорожкой» лимфооттока с местом введения РФП в опухоль молочной железы (см. текст).

ных частиц оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ указывает также на существенные отличия характера сцинтиграфической картины, полученной после внутритухолового введения коллоидных РФП с различным диаметром частиц. При использовании нанокolloидов (менее 100 нм в диаметре) сцинтиграфическая картина путей лимфооттока от опухоли оказалась значительно богаче и разнообразнее. Более чем у половины обследованных больных (в 55,8% случаев) наряду с СЛУ подмышечной области получено изображение СЛУ, расположенных в парастернальной области и/или ЛУ второго и более порядков, расположенных в подмышечной, под- и надключичной областях. В частности, у 16,3% больных определялись СЛУ в подмышечной и парастернальной областях, в 15,1% случаев наряду с СЛУ в указанных регионах отмечалось накопление РФП в ЛУ второго и более порядка, локализованных в под-надключичной области. Кроме того, почти у четверти пациентов (в 24,4% наблюдений), наряду с накоплением нанокolloидов в СЛУ подмышечной области, определялось поглощение РФП в ЛУ второго порядка (интрапекторальных, апикальных и/или под-надключичных). Таким образом, при введении в опухоль нанокolloидов СЛУ за пределами подмышечной области визуализированы в 31,4% случаев и у 39,5% женщин отмечалось накопление РФП как в СЛУ, так и в лимфоузлах второго и более порядка.

Напротив, при использовании более крупных коллоидных частиц (200-1000 нм) в большинстве случаев (85,1%) РФП накапливался только в СЛУ подмышечной области, в 11,1% наблюдений наряду с подмышечными визуализировались СЛУ парастернальной области и, наконец, в 3,7% наблюдений наряду с СЛУ подмышечной области—определялись ЛУ второго порядка в под-надключичном регионе. Следует особо подчеркнуть, что описанные отличия в топографии поглощения радиоколлоидов различного диаметра были высокодостоверны ($p = 0,01$).

Следует отметить, что основной принцип, на котором основывается процедура биопсии СЛУ, заключается во введении в опухоль, окружающие опухоль ткани и/или в подкожную клетчатку, расположенную над опухолью, препарата-метки, который транспортируется по лимфатическим коллекторам к ЛУ, непосредственно связанному с первичным опухолевым очагом. Долгое время в качестве препарата метки использовались различные красители (лимфозурин, метиленовая синь и др.). Однако, невысокая точность исследований с мечеными красителями, связанная с трудностью визуализации глубоко расположенных СЛУ, лимфоузлов, находящихся

на значительном расстоянии от первичной опухоли, а также СЛУ, локализованных за пределами подмышечной области послужила стимулом для поиска альтернативных путей их маркировки [9]. На сегодняшний день, наиболее популярными препаратами-метками для проведения биопсии СЛУ являются коллоидные РФП, меченые ^{99m}Tc . Достаточно часто они используются самостоятельно или комбинируются с интраоперационным введением красителей [4].

Для маркировки СЛУ применяется широкий ряд коллоидных РФП, которые различаются между собой по способу приготовления и диаметру получаемых коллоидных частиц. Вместе с тем, создается впечатление, что предпочтения при клиническом использовании тех или иных коллоидных РФП диктуются не столько особенностями их фармакодинамики, сколько сложившейся производственной практикой. В частности, в европейских странах, где выбор доступных радиоколлоидных РФП наиболее широк, чаще всего используются нанокolloиды с диаметром частиц до 100 нм, в Австралии и Канаде также доминируют коллоидные комплексы небольшого размера (3-30 нм), а вот в США единственным зарегистрированным радиоколлоидом для биопсии СЛУ является сульфур-коллоид с широким диапазоном коллоидных частиц от 15 до 5000 нм и средним размером частиц 200-300 нм. В Российской Федерации в настоящее время для клинического применения разрешен только один радиоколлоид ^{99m}Tc -Технефит с ориентировочным диаметром коллоидных частиц 200-1000 нм и более.

Вместе с тем, полученные нами данные указывают на существенное влияние диаметра коллоидных частиц на динамику и топографию лимфооттока после их внутри- или околоопухолевого введения. В частности, после введения радиоколлоидов диаметром 200-1000 нм в большинстве случаев удается визуализировать 1-2 СЛУ в подмышечной области. При этом миграция РФП в лимфоузлы второго и более порядка наблюдается крайне редко—всего в 3,7% случаев. Важной особенностью этой группы радиоколлоидов является невысокая частота накопления РФП в СЛУ парастернальной области. Таким образом, принципиальными достоинствами крупных коллоидных частиц является то, что они маркируют только СЛУ, в основном, расположенные в подмышечной области. Кроме того, как показывает анализ данных литературы [8], при введении крупных радиоколлоидов практически не наблюдается их перераспределения, что позволяет выполнять биопсию СЛУ на протяжении длительного (2-16 час.) времени после введения препарата. Можно предположить, что РФП на основе коллоидных частиц размером 200-1000 нм могут стать предпочтительными для специалистов,

которые работают в учреждениях, не оснащенных гамма-камерами, и для хирургов, выполняющих биопсию СЛУ только подмышечной области, чаще всего после введения РФП в ретроареолярную область или подкожно над местом локализации первичной опухоли.

Тем не менее, необходимо отметить ряд принципиальных недостатков, присущих радиоколлоидам с крупным диаметром частиц. Наиболее существенным из них является низкая эффективность маркировки СЛУ. В частности, в соответствии с полученными нами результатами после введения радиоколлоидов с диаметром частиц 200-1000 нм миграция РФП из места введения в направлении СЛУ отсутствовала почти в 20% случаев. Это означает, что у каждой пятой больной вместо запланированной биопсии СЛУ будет выполнена стандартная лимфаденэктомия. Вторым существенным недостатком указанных РФП является невысокий процент и низкая скорость транспорта РФП из места введения в СЛУ. По данным С. De Ciccio и соавт. при внутриопухолевом введении коллоидов с диаметром частиц более 200 нм только 0,1% введенной активности достигает СЛУ, что приводит к невысокому градиенту накопления РФП в ЛУ и техническим сложностям при их поиске с помощью гамма-щупа [5].

Фармакодинамика нанокolloидных РФП (диаметром до 100 нм) после их внутриопухолевого или подкожного введения характеризуется быстрым транспортом препарата из места введения по направлению к СЛУ вне зависимости от их локализации [8]. Полученные нами данные указывают на чрезвычайно высокую эффективность маркировки СЛУ с помощью нанокolloидных РФП: при отсутствии клинических признаков опухолевого поражения регионарных ЛУ визуализация СЛУ была достигнута в 98% случаев. Более того, нанокolloиды значительно чаще, чем радиоколлоиды большего диаметра, позволяют выявлять СЛУ в парастеральной области (в 31,4% против 11,1%). Данные литературы также указывают на высокий процент (22-52%) визуализации СЛУ в парастеральной области после внутриопухолевого введения нанокolloидов, причем, частота обнаружения опухолевых изменений в СЛУ парастеральной области составляет 13-23,5% [10,11]. Имеются указания и на то, что поражение парастеральных ЛУ оказывает достоверное негативное влияние на прогноз РМЖ [12]. При этом, проведение лучевой терапии на область расположения парастеральных ЛУ нивелирует неблагоприятное прогностическое значение их поражения [13]. Таким образом, результаты биопсии СЛУ парастеральной области могут помочь при выборе адекватной лечебной тактики, а повышение точности

при определении СЛУ, локализованных в парастеральной области, является важной диагностической задачей.

Как уже указывалось выше, быстрый транспорт РФП из места введения, высокий градиент накопления РФП в СЛУ, эффективная визуализация СЛУ, приближающаяся к 100%, относятся к несомненным достоинствам радиоколлоидов с небольшим (до 100нм) диаметром частиц. Высокая частота визуализации ЛУ второго и более порядка, чаще рассматривается не как продолжение достоинств, а скорее, как неизбежная плата за перечисленные выше преимущества. Действительно, накопление РФП в ЛУ 2-ого и более порядка существенно усложняет технологию биопсии СЛУ — требует использования лимфосцинтиграфии для уточнения топографии истинно СЛУ и повышает вероятность удаления во время операции не только СЛУ, но и несигнальных ЛУ, накапливающих радиоколлоиды, что неоправданно увеличивает травматичность оперативного вмешательства. С другой стороны, имеются указания на то, что визуализация ЛУ 2-ого и более порядка может оказать существенную помощь при планировании послеоперационной лучевой терапии на зоны регионарного метастазирования, в первую очередь, у пациентов с выявленным поражением СЛУ[2].

На сегодняшний день нет единого мнения относительно значения лимфосцинтиграфии как подготовительного этапа к биопсии СЛУ. Интересно, что в США, где биопсия СЛУ часто выполняется за пределами университетских клиник, а для маркировки ЛУ используются коллоиды достаточно крупного диаметра, лимфосцинтиграфия рекомендована в качестве метода предоперационной подготовки, однако, она не рассматривается в качестве обязательного компонента биопсии СЛУ [7]. Подобный подход представляется вполне обоснованным, так как при введении крупных радиоколлоидов их поглощение, как правило, ограничено подмышечной областью и накопление РФП отмечается только в СЛУ. Напротив, в соответствии с европейскими рекомендациями [3] проведение сцинтиграфии является обязательным компонентом биопсии СЛУ, так как она позволяет точно определить их локализацию, в том числе, за пределами подмышечной области и отличить СЛУ от накапливающих РФП ЛУ 2-ого и более порядка.

Полученные нами результаты подтверждают справедливость европейских рекомендаций, так как показывают, что после введения нанокolloидных препаратов с диаметром частиц до 100 нм проведение лимфосцинтиграфии позволяет получить информацию, имеющую важное значение для планирования биопсии СЛУ: почти у половины обследованных — отделить истинно

СЛУ от ЛУ второго и более порядка, а у трети больных—обнаружить СЛУ за границами подмышечной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Л.Х. Собина и др.; пер. с англ., научн. ред. А.И. Щёголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов.—М.: Логосфера.—2011.—304 с.
2. Канаев С.В., Новиков С.Н., Жукова Л.А., и др. Использование данных радионуклидной визуализации индивидуальных путей лимфооттока от новообразований молочной железы для планирования лучевой терапии // *Вопр. онкол.*—2011.—Т. 57.—С. 616-621.
3. Buscombe J., Paganelli G., Burak Z.E., et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*—2007.—Vol. 34.—P. 2154-2159.
4. Cheng G., Kurita S., Torigian D.A., Alavi A. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*—2011.—Vol. 38.—P. 562-575.
5. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer // *J Nucl Med.*—1998.—Vol. 39.—P. 2080-2084.
6. Eshima D., Fauconnier T., Eshima L., Thornback J.R. Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: including dosimetry and radiation considerations // *Semin. Nucl. Med.*—2000.—Vol. 30.—P. 25-32.
7. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R., et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer // *J Clin Oncol* 2005.—Vol. 23.—P. 7703-7720.
8. Mariani G., Moresco L., Viale G. et al Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *JNM*—Vol. 42.—2001.—P. 1198-1215.
9. Nieweg O.E., Jansen L., Valdes Olmos R.A., et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer// *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*—1999.—Vol. 26.—S. 11-16.
10. Spillane A.J., Noushi F., Cooper R.A. et al. High-resolution lymphoscintigraphy is essential for recognition of the significance of internal mammary nodes in breast cancer // *Ann. Oncol.*—2009.—Vol. 20.—p. 977-984.
11. Tanis P.J., Nieweg O.E., Olmos R.A. et al. Impact of non-axillary sentinel lymph node biopsy on staging and treatment of breast cancer patients // *Br. J.Cancer.*—2002.—Vol. 87.—P. 705-710.
12. Veronesi U, Valagussa P. et al. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery // *Cancer.*—1981.—Vol. 47.—P. 170-175.
13. Veronesi U., Arnone P., Veronesi P., et al. The value of radiotherapy on metastatic mammary nodes in breast cancer. Results of large series // *Ann. Oncol.*—2008.—Vol. 19.—P. 1553-1560.

*S.V.Kanaev, S.N.Novikov, P.V. Krivorotko,
V.F.Semiglazov, L.A.Zhukova, P.I.Krzhivitsky*

METHODOLOGICAL ISSUES OF SENTINEL LYMPH NODES BIOPSY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

N.N.Petrov Research Institute of Oncology,
St. Petersburg

Radionuclide imaging of sentinel lymph nodes (SLN) was performed in 122 breast cancer patients, which before the biopsy of lymph nodes it was performed intratumoral injection of colloidal radiopharmaceuticals (RFP): in 89 patients—nanocolloidal (NC) and in 33—colloidal with particle size from 200 to 1000 nm. After the introduction of NC the SLN image was obtained in 83 of 89 women. (93.3%). After the introduction of large colloids (200-1000 nm or more) SLN visualization in this group was achieved in 27 of 33 patients, i.e., in 81.8% of cases ($p < 0.05$). Along with the axillary SLN, in 55.8% of cases SLN image was obtained in parasternal area and/or lymph nodes of the second and higher orders in axillary as well as under-and supraclavicular regions. On the contrary while using larger colloids, RFP accumulated only in SLN of axillary region in 85.1%. These differences in the topography of the absorption of various diameters radiocolloids were reliable ($p = 0.01$). Using the NC RFP compared with colloidal RFP of larger diameter can reliably improve SLN visualization till 98.9% however leads to a concomitant accumulation of RFP in lymph nodes of the second order in 55.8% of patients.

Поступила в редакцию 26.12.2012