

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2019
УДК 618.19-006

Вопросы онкологии, 2019. Том 65, № 2

*В.А. Солодкий, Д.К. Фомин, О.С. Ходорович, О.А. Борисова, О.О. Люгай,
Т.С. Семакина, И.А. Пятницкий*

Преимущества гибридной сцинтиграфии в определении сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения России, Москва

В работе проведен сравнительный анализ эффективности планарного исследования и ОФЭКТ-КТ в локализации сигнальных лимфоузлов (СЛУ) при ранних стадиях рака молочной железы у 50 пациентов. Определить истинное количество СЛУ посредством лимфосцинтиграфии удалось в 48% наблюдений, добиться их четкой визуализации — в 78% случаев. Достоверной корреляции между эффективностью планарного исследования и индексом массы тела пациентов получено не было. Выполнение ОФЭКТ-КТ зон регионарного лимфооттока молочной железы позволило определить как точную локализацию, так и количество СЛУ у всех включенных в исследование пациентов. При сопоставлении размеров и структуры СЛУ с результатами гистологического исследования достоверной связи между КТ-анатомией и наличием метастазов в лимфоузлах выявлено не было.

Ключевые слова: рак молочной железы, лимфосцинтиграфия, сигнальные лимфоузлы, ОФЭКТ-КТ

Актуальность

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов на ранних стадиях рака молочной железы является важнейшим фактором в прогнозировании отдаленных результатов лечения [12]. Вовлечение в метастатический процесс аксиллярных лимфоузлов встречается у 10-30% пациентов с размерами опухолевого узла менее 2 см (T1) и в 40-45% случаев T2 (2-5 см) [13]. Частыми осложнениями радикальной лимфаденэктомии являются развитие хронической боли, парестезий и рубцовых изменений в зоне вмешательства, приводящих к ограничению подвижности верхней конечности. Кроме этого, существует ряд исследований, свидетельствующих об усугублении течения послеоперационного периода в силу увеличения частоты инфекционных осложнений в связи с длительностью

лимфореи и возникновения лимфедемы [2]. Избежать вышеперечисленных осложнений позволяет методика биопсии сигнального лимфоузла. Сигнальным лимфатическим узлом (СЛУ) считается первый лимфатический узел на пути оттока лимфы от опухоли. При отрицательном результате биопсии СЛУ, радикальная лимфаденэктомия не выполняется [6, 7, 8].

Впервые методика локализации сигнальных лимфоузлов с помощью красителя и последующей их биопсии была представлена в 1977 году [3]. Использование лимфосцинтиграфии и интраоперационного поиска СЛУ посредством датчика гамма-излучения у больных раком молочной железы в клинической практике началось с 90-х годов прошлого века [1]. Согласно современным представлениям, на основании данных лимфосцинтиграфии визуализировать СЛУ при данном заболевании возможно в 72-94% случаев [4, 11]. Ложноотрицательные результаты наиболее часто обусловлены «эффектом засветки» СЛУ в случае его близкого расположения к месту введения РФП. Кроме этого, ценность лимфосцинтиграфии существенно снижают возникающие ограничения, связанные с отсутствием анатомических ориентиров на получаемых сцинтиграммах, а также в случае экранирования искомого лимфоузла мягкими тканями [5]. Кроме этого, существует ряд работ, в которых авторы связывают низкую чувствительность планарного исследования у пациентов с высоким индексом массы тела [10].

В настоящее время широкое распространение получила методика поиска СЛУ с помощью системы ОФЭКТ-КТ. Преимущества использования гибридной системы заключаются в возможности точно определить локализацию и структуру СЛУ. Программные возможности гибридной системы в виде коррекции ослабления и рассеяния позволяют правильно определить наличие накопления радиометки в том или ином лимфоузле практически независимо от его анатомо-топографических особенностей [9].

Цель. Сравнение эффективности планарного исследования и ОФЭКТ-КТ в локализации СЛУ при ранних стадиях рака молочной железы.

Для реализации цели исследования было решено провести сравнение эффективности планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ-КТ в возможности локализации СЛУ с учетом индекса массы тела пациента. Кроме этого нами был проведен поиск закономерности между КТ-характеристиками СЛУ и наличия в нем метастатического роста.

Материалы и методы

В настоящее исследование было включено 50 пациентов с установленным диагнозом рака молочной железы клиническими стадиями T1n0M0, T1N0M0 и T2N0M0, люминальным А-подтипом опухоли и отсутствием молекулярно-генетически подтвержденной наследственной формы. У всех, принимавших участие в исследовании пациентов, согласно данным ультразвукового исследования над-, подключичных, аксиллярных и парастеральных лимфоузлов, КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ органов малого таза и остеосцинтиграфии отсутствовали признаки регионарного и отдаленного метастазирования. Возраст пациентов варьировал в диапазоне 31-79 (в среднем $57,6 \pm 10,8$ лет), индекс массы тела в пределах 18,7-45,7 (в среднем $28,2 \pm 6,1$ кг/м²). У 9 пациентов стадия опухолевого процесса соответствовала T1n0M0, у 39 — T1N0M0, в двух случаях — T2N0M0.

За 18-24 часа перед хирургическим этапом лечения, для определения расположения путей лимфооттока от первичного опухолевого очага, всем 50 пациентам выполняли планарную лимфосцинтиграфию, дополненную ОФЭКТ-КТ с целью оценки локализации, структуры и размеров сторожевых лимфоузлов. В качестве РФП, позволяющего визуализировать лимфоток от пораженной молочной железы использовали 99m-Технефит, калиброванный с помощью пропускания через нанопористый фильтр в соответствии с локальным протоколом ФГБУ РНЦПР Минздрава России. Введение РФП осуществляли внутривенно периферически, отступая на 1,5-2 см от ареолы в четырех точках: на 3, 6, 9 и 12 часах условного циферблата. Активность радиометки составляла 15 МБк в каждой точке инъекции. Через 20 минут выполняли статическую съемку в передней и задней проекциях. На планарных сцинтиграммах за уверенную визуализацию СЛУ считали накопление РФП в 2,5 раза превышающее фон.

Через три часа от момента введения РФП выполняли ОФЭКТ-КТ органов грудной клетки с захватом аксиллярных, над- и подключичных областей без использования контрастного усиления. Положение тела пациента при выполнении ОФЭКТ и КТ не менялось. Планарную сцинтиграфию и ОФЭКТ-КТ проводили на гибридной системе Philips Precedence, оснащенной 16-срезовым мультиспиральным компьютерным томографом на 32 проекциях, по 40 секунд на каждую. Толщина среза составляла 2 мм.

Интраоперационно локализацию СЛУ осуществляли с помощью портативного датчика гамма-излучения Neo2000. Более чем трехкратное превышение активности от лимфоузла по сравнению с фоновыми значениями служило основанием для биопсии последнего. По результатам срочного гистологического исследования принималось решение о расширении объема хирургического лечения: в случае метастатического поражения СЛУ дополнительно выполняли удаление регионарной клетчатки.

Результаты исследования

На планарных сцинтиграммах уверенную визуализацию радиометки в проекции СЛУ (фиксацию в 2,5 раза превышающую фон) удалось зарегистрировать у 39 больных (среднее значение ИМТ составило $28,2 \pm 6,1$ кг/м²), в 9 наблюдениях — имело место низкоинтенсивное накопление радиоиндикатора (ИМТ $27,8 \pm 6,8$ кг/м²). У двух пациентов накопление РФП определялось только в месте инъекции. В указанных случаях ИМТ составлял 45,7 и 33,1 кг/м² соответственно.

На ОФЭКТ-КТ визуализация СЛУ была достигнута у всех 50 больных. Случаев патологического перетока лимфы не определялось — накопление РФП имелось только в лимфоузлах аксиллярной группы со стороны опухолевого узла молочной железы. В двух рассмотренных выше случаях отсутствия фиксации радиометки в проекции СЛУ на планарных сцинтиграммах при ОФЭКТ-КТ определялось низкоинтенсивное накопление РФП в неизменном аксиллярном лимфоузле (рис. 1).

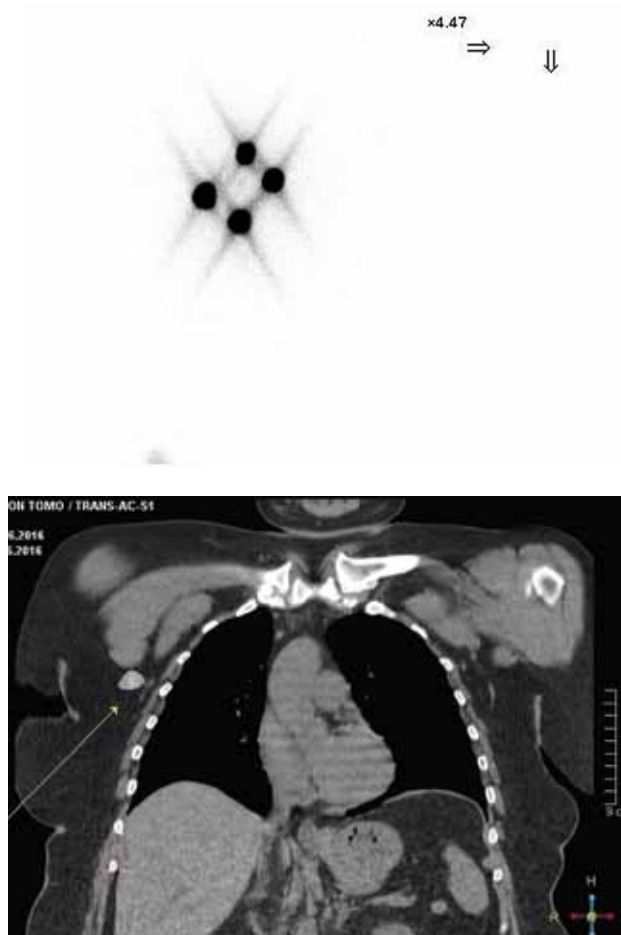


Рис. 1. А: Планарная сцинтиграмма (передняя проекция): фиксация радиометки только в местах инъекции. Б: Данные ОФЭКТ-КТ: накопление радиометки в подмышечном сигнальном лимфоузле центральной группы слева неизменной структуры. Блока и контралатерального лимфооттока не выявлено

Данные гибридного исследования позволили определить СЛУ к соответствующим анатомическим группам. В 29 случаях СЛУ относились к медиальной, в 15 — к центральной; накопление РФП одновременно в медиальной и центральной группах подмышечных лимфоузлов было зафиксировано в 6 случаях.

Дооперационная сонографическая оценка регионарных лимфоузлов ни в одном из случаев не зафиксировала в них патологических структурных изменений. У двух пациентов было отмечено некоторое увеличение размеров подмышечных лимфоузлов со стороны поражения (максимально до 13 мм в наибольшем измерении).

Интраоперационный поиск одноканальным радиометром позволил локализовать СЛУ во всех случаях. Метастатическое поражение согласно срочному гистологическому исследованию было выявлено в 9 наблюдениях (18%), из них на планарных сцинтиграммах в 5 случаях определялась интенсивная, в 4 — низкоинтенсивная фиксация радиометки. При ОФЭКТ-КТ все указанные лимфоузлы обладали сохранной дифференцировкой жировых ворот и максимальными размерами 8-22 мм. Наличие опухолевого роста в СЛУ потребовало увеличение объема операции до радикальной лимфодиссекции. Различий в плановом и срочном гистологическом исследовании не наблюдалось.

В 4 случаях на КТ-сканах была отмечена нечеткая визуализация жировых ворот СЛУ размерами 6-14 мм, на планарном исследовании — низкоинтенсивное накопление РФП в последних. При срочном гистологическом исследовании опухолевого роста в указанных лимфоузлах выявлено не было.

В 37 наблюдениях, из которых в 35 случаях на планарных сцинтиграммах определялось интенсивное накопление, а в двух отсутствие фиксации радиометки, на КТ-сканах имела место неизменная анатомия узла (рис. 2). Метастатическое поражение данных лимфоузлов интраоперационно выявлено не было.

При сопоставлении данных планарного исследования и ОФЭКТ-КТ было установлено, что в 37 случаях визуализации единичного очага фиксации РФП на сцинтиграмме накопление радиометки при гибридном исследовании в одном СЛУ определялось только в 16 наблюдениях. В 15 случаях одиночный очаг накопления РФП на сцинтиграммах соответствовал фиксации радиометки на ОФЭКТ-КТ в двух, а в 6 случаях — в трех лимфоузлах аксиллярной области.

У 11 пациентов на планарных сцинтиграммах определялось два очага фиксации радиометки, что на совмещенном исследовании в 7 случаях соответствовало накоплению в двух, а в четырех наблюдениях — в трех лимфатических узлах.

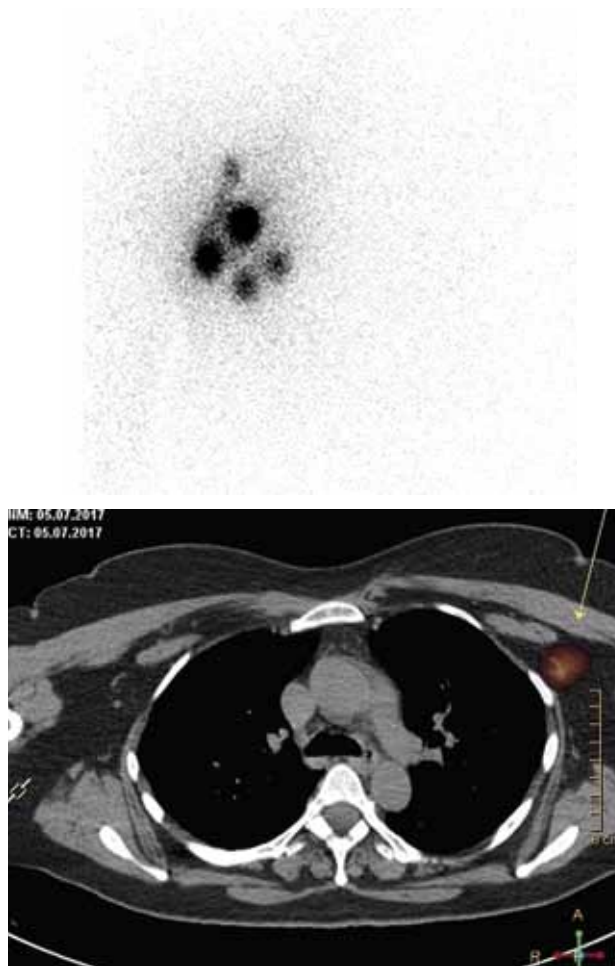


Рис. 2. А: Планарная сцинтиграмма (задняя проекция): фиксация радиометки в проекции аксиллярного лимфоузла слева. Б: Данные ОФЭКТ-КТ: накопление радиометки в подмышечном сигнальном лимфоузле центральной группы слева неизменной структуры. Блока и контралатерального лимфооттока не выявлено

Для поиска возможной закономерности между размерами СЛУ в наибольшем измерении и наличием в них опухолевого роста была построена диаграмма размаха распределений указанных значений (рис. 3).

Как видно из рис. 3, с ростом лимфоузлов прослеживается тенденция к увеличению частоты встречаемости в них опухолевого роста. Так в отсутствии метастазов максимальный размер СЛУ составил $13,4 \pm 5,5$ мм, а при вторичном их поражении — $14,7 \pm 5,3$ мм. Однако данные различия не являются статистически значимыми ($p=0.50$).

При оценке послеоперационных осложнений у 41 пациента, которым в виду отсутствия метастатического роста в СЛУ не потребовалось расширять объем хирургического лечения до радикальной лимфаденэктомии средний объем лимфорееи составил $346 \pm 55,3$ мл при средней продолжительности эвакуации лимфы $7 \pm 2,7$ дней. Боли в верхней конечности в раннем послеоперационном периоде отмечены у двух па-

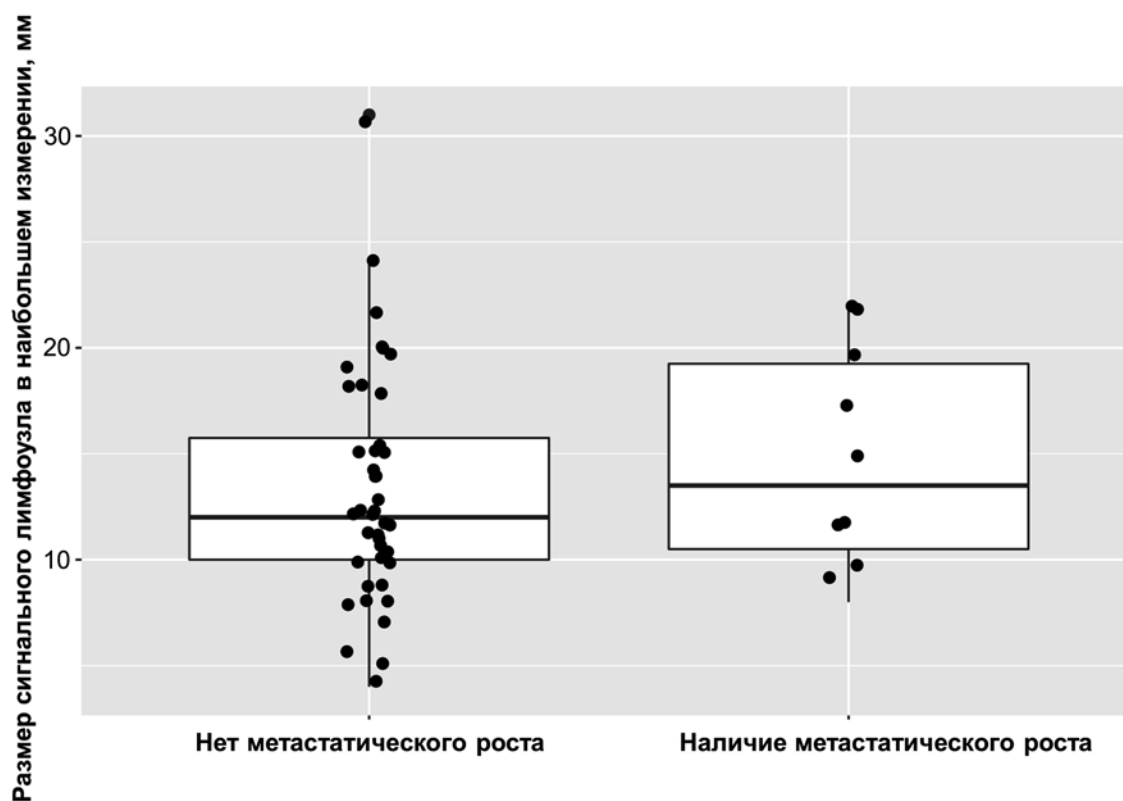


Рис. 3. Сравнение распределений значений размеров сигнальных лимфоузлов в наибольшем измерении в зависимости от наличия в них метастазов рака молочной железы

циентов, ранние и поздние раневые осложнения не выявлены. Постмастэктомический отек не развился ни у одного пациента. Жалобы на снижение функции верхней конечности отсутствовали.

В контрольной группе, представленной 50 больными после радикальной мастэктомии, средний объем лимфорееи составил 1655 ± 237 мл при продолжительности эвакуаций лимфы $22 \pm 6,5$ дней, болевой синдром верхней конечности в раннем послеоперационном периоде отмечен у 46 (92%) пациентов, ранние раневые осложнения (воспалительные изменения в области раны) выявлены у двух (4%) больных, постмастэктомический отек I-II степени развился в 6 наблюдениях (12%).

У пациентов, которым благодаря биопсии сигнальных лимфоузлов не потребовалось расширение объема хирургического вмешательства до радикальной лимфодиссекции, послеоперационный койко-день снизился до $7 \pm 3,2$ дней, тогда как у больных после радикальной мастэктомии последний составил $20 \pm 6,7$ дней.

Обсуждение результатов

В настоящей работе уверенно зафиксировать накопление радиометки в проекции СЛУ на планарных сцинтиграммах удалось в 39 на-

блюдениях (78%). Полученное нами значение эффективности лимфосцинтиграфии в определении сторожевых лимфоузлов при раке молочной железы соотносилось с ранее представленными данными литературы.

Отсутствие фиксации радиометки в проекции СЛУ при лимфосцинтиграфии в двух наблюдениях было ассоциировано как с близким расположением этих лимфоузлов к месту инъекции РФП (имел место т.н. «эффект засветки»), так и с высокими значениями ИМТ у данной категории пациентов. Однако достоверной корреляции между эффективностью планарного исследования и ИМТ пациентов получено не было.

Определить верное число СЛУ у больных ранними стадиями рака молочной железы посредством лимфосцинтиграфии удалось только в 48% случаев. Последнее объяснялось экранированием одного СЛУ другим при их близком расположении. Кроме этого, при анализе сцинтиграмм указать принадлежность СЛУ к той или иной анатомической группе не представлялось возможным.

В отличие от лимфосцинтиграфии, выполнение ОФЭКТ-КТ зон регионарного лимфооттока молочной железы во всех наблюдениях позволило определить не только точную локализацию, но и количество лимфоузлов, стоящих первыми на пути лимфогенного распространения опухоли.

ли. При сопоставлении размеров и структуры СЛУ с результатами гистологического исследования достоверной связи между КТ-анатомией и наличием метастазов в лимфоузлах выявлено не было.

Применение метода биопсии сигнального лимфатического узла с одномоментным хирургическим вмешательством на молочной железе у пациентов с локальной первично-операбельной формой рака молочной железы позволило снизить сроки и количество лимфореи, улучшить функциональное состояние пациентов в послеоперационном периоде и сократить длительность госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alex J.C., Krag D.N. Gamma-probe guided localization of lymph nodes // *Surg Oncol.* — 1993. — Vol. 2(3). — P. 137-143.
2. Canavese G., Bruzzi P., Catturich A. et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial // *Ann. Surg. Oncol.* — 2016. — Vol. 23(8). — P. 2494-2500.
3. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma // *Cancer.* — 1977. — Vol. 39(2). — P. 456-466.
4. Jimenez-Heffernan A., Ellmann A., Sado H. et al. Results of a prospective multicenter international atomic energy agency sentinel node trial on the value of SPECT/CT over planar imaging in various malignancies // *J. Nucl. Med.* — 2015. — Vol. 56(9). — P. 1338-1344.
5. Kraft O, Havel M. Sentinel lymph node identification in breast cancer—comparison of planar scintigraphy and SPECT/CT // *Open Nucl. Med. J.* — 2012. — № 4. — P. 5-13.
6. Latosinsky S., Dabbs K., Moffat F. Evidence-Based Reviews in Surgery Group. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence-Based Reviews in Surgery. 27. Quality-of-life outcomes with sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in patients with operable breast cancer. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial // *Can J. Surg.* — 2008. — № 51. — P. 483.
7. Lucci A., McCall L.M., Beitsch P.D. et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011 // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 3657.
8. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M. et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98. — № 9. — P. 599-609.
9. Olmos R.V., Rietbergen D.D., Vidal-Sicart S. et al. Contribution of SPECT/CT imaging to radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, melanoma, and other solid cancers: from “open and see” to “see and open” // *Q J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2014. — № 58. — P. 127-139.
10. Siddique M., Nawaz M.K., Bashir H. The Usefulness of SPECT/CT in Sentinel Node Mapping of Early Stage Breast Cancer Patients Showing Negative or Equivocal Findings on Planar Scintigraphy // *Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol.* — 2018. — Vol. 6(2). — P. 80-89.
11. Van der Ploeg I.M., Valdés Olmos R.A., Nieweg O.E. et al. The additional value of SPETCT/TC in lymphatic mapping in breast cancer and melanoma // *J. Nucl. Med.* — 2007. — Vol. 48(11). — P. 1756-1760.
12. Verheuveel N.C., Voogd A.C., Tjan-Heijnen V.C. et al. Different outcome in node-positive breast cancer patients found by axillary ultrasound or sentinel node procedure // *Breast Cancer Res Treat.* 2017. — Vol. 165 (3) — P. 555-563.
13. Vidal-Sicart S., Valdes Olmos R. Sentinel node mapping for breast cancer: current situation // *J. Oncol.* 2012. — Vol. 2012 — P. 341-361.

Поступила в редакцию 01.11.2018 г.

*V.A. Solodkiy, D.K. Fomin, O.S. Khodorovich,
O.A. Borisova, O.O. Lyugay, T.S. Semakina,
I.A. Pyatnitskiy*

The advantages of hybrid scintigraphy in sentinel node mapping in patients with breast cancer

Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology)

We performed comparative analysis of the efficiency of planar scintigraphy and SPECT-CT in the localization of sentinel lymph nodes (SLN) in the early stages of breast cancer in 50 patients. The true amount of SLN by lymphoscintigraphy was detected in 48% of observations, clear visualization was achieved in 78% of cases. There was no significant correlation between the efficiency of the planar study and the body mass index of the patients. The SPECT-CT analysis of regional lymphatic drainage of the mammary gland allowed to determine both the exact localization and the number of SLN in all patients included in the study. Comparison of SLN size and structure with histology results revealed no reliable association between CT anatomy and the presence of metastases in the lymph nodes.

Key words: breast cancer, lymphoscintigraphy, sentinel lymph nodes, SPECT-CT