

## Діагностична модель сторожових лімфатичних вузлів: сучасна концепція ядерної медицини в хірургічній практиці

**П. О. Король<sup>1,2</sup>, О. Ю. Усенко<sup>1</sup>, М. В. Кости́лев<sup>1</sup>, О. В. Щербіна<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ,

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

## Diagnostic pattern of sentinel lymphatic nodes: modern paradigm of nuclear medicine in surgical practice

**P. O. Korol<sup>1,2</sup>, O. Yu. Usenko<sup>1</sup>, M. V. Kostylev<sup>1</sup>, O. V. Shcherbina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv,

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Концепція сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) надає унікальну можливість диференційованого відбору пацієнтів для відповідного хірургічного лікування раку. Сучасний ентузіазм щодо цього питання у значній мірі стимулюється багатьма публікаціями в періодичній літературі та істотною увагою, яка приділяється даній темі в редакційних статтях світових медичних журналів [1 – 3]. Дослідники однакові в оцінці потенціалу зазначеного методу. Провідну роль у загальних роботах займає проблема виявлення СЛВ при раку молочної залози (РМЗ) [4, 5]. Пацієнтів ознайомлюють з можливостями цього методу, нерідко вони самі інформують один одного і наполягають на застосуванні цієї нової техніки стадіювання раку [6]. Однак на практиці існують значні відмінності, що стосуються майже всіх аспектів технологій візуалізації. Цікаво, що, незважаючи на наявні відмінності в цілому, всі дослідники відзначають оптимістичні результати, підкреслюючи науковий і клінічний потенціал методу [7 – 9]. Тому корисно висвітлювати предмет, який стосується виявлення СЛВ, і ознайомлювати з ним читача, застосовуючи критичний аналіз даних, наявних у літературі.

На сьогоднішній день існує достатній обсяг інформації стосовно сучасної детекції СЛВ. Однак залишається багато дискусійних питань, що потребують подальшого вивчення. Наприклад, немає достовірної інформації щодо того, які гамма-лічильники ефективніше використовувати для детекції СЛВ, якими мають бути шляхи введення радіофармпрепарату (РФП) з метою індикації і його кількість (табл. 1).

Отже, є прилади, придатні для виявлення СЛВ, РФП, що застосовуються для ін'єкцій, однак існують розбіжності, що стосуються місця введення, кількості виконаних ін'єкцій і обсягу введеного РФП, а також значні варіації з приводу введеної активності [10, 11]. Серед технологій візуалізації деякі автори віддають перевагу зовнішній детекції з використанням гамма-лічильників, інші – комбінації зовнішнього виявлення за допомогою гамма-лічильника і візуалізації на гамма-камері [12]. Одні дослідники напо-

лягають на застосуванні тільки синьої фарби або введенні її в комбінації з одночасною детекцією гамма-лічильником, інші – на тільки апаратній детекції, нарешті, є ті, хто вважає за краще комбінувати виявлення СЛВ з виявленням усіх лімфатичних вузлів у певному лімфатичному басейні (лімфосцинтиграфія) [13]. Також існують значні протиріччя з приводу мінімальної кількості патогістологічних даних, які необхідно отримати із СЛВ [14].

Слід зазначити, що дослідники використовували різну техніку підведення певного РФП до зони інтересу. З даних літературних джерел відомо, що лімфатична тканина переважає в периферичному шарі шкіри, тому у разі поверхневого підшкірного введення мітка підводиться до зон, які містять багато лімфатичних судин [15, 16]. Так само відомо, що підшкірна тканина містить менше лімфатичних судин, внаслідок чого безпосередня ін'єкція мітки в пухлину супроводжується введенням індикатора в систему з високим тиском. За своєю природою пухлини мають високий інтерстиціальний і міжклітинний тиск, тому не виключено, що при введенні мітки безпосередньо в пухлину індикатор витікає з пухлини в навколишню тканину. Точаться дискусії навколо питання безпеки прямої пункції пухлини, оскільки залишаються побоювання, що це може призвести до дисемінації мікрометастазів з ін'єкційного каналу і місця пункції пухлини. В даний час бракує даних про якийсь вплив цього факту на розвиток пухлини і результат у конкретного пацієнта. Проте очевидно, що доцільно використовувати внутрішньотканинне введення РФП, якщо є чіткі і безсумнівні переваги, які підтверджуються даними літератури [17].

Відомо, що в міру накопичення патогістологічних даних з приводу СЛВ поліпшується чутливість виявлення мікрометастазів. Невідомо лише, який ступінь чутливості виявлення кількох або навіть одного з мікрометастазів, які не проявляються клінічно. Це питання порушено в редакційній статті (Lancet), в якій стверджується, що всі можливості сучасної гістології повинні бути спрямовані на вивчення не стільки СЛВ, скільки всіх тканин, видалених при хірургічній операції на пахвових лімфатичних

Таблиця 1. Дискусійні питання та шляхи їх вирішення на етапах візуалізації СЛВ

Дискусійні питання	Шляхи практичної реалізації дискусійних питань
Який вид детекції кращий?	Застосування тільки гамма-лічильника
	Застосування барвника (синьої фарби) самостійно або в комбінації з гамма-лічильником
	Виявлення СЛВ за допомогою тільки лімфосцинтиграфії
Який оптимальний режим лімфосцинтиграфії?	Динамічний
	Ранній статичний
	Ранній та пізній статичні
Яке оптимальне місце введення РФП?	Внутрішньопухлинне
	Навколо пухлини
	Підшкірне
	Внутрішньошкірне
Які оптимальні патогістологічні методи?	Тонкогolkова аспіраційна цитологія
	Відкрита біопсія
	Ексцизійна біопсія
	Тільки забарвлення гематоксиліном і еозином
	Цитокератинова імуногістохімія (MNF 116)
	Полімеразна ланцюгова реакція

вузлах. Ці настанови, безсумнівно, повинні враховуватися в сучасній клінічній практиці.

З точки зору законодавчого підходу, правила радіаційної безпеки істотно відрізняються в різних країнах, але в цілому існує єдина думка, що РФП спочатку повинні бути ліцензовані, а потім застосовуватися рутинно [18, 19]. Радіонуклідні мітки, які використовуються в Європі для лімфосцинтиграфії і візуалізації СЛВ, у більшості своїй створювалися на початку 1970–х рр. і призначалися для візуалізації ретикулоендотеліальної системи печінки, селезінки і кісткового мозку. У зв'язку з цим на властивостях і загальних характеристиках цих міток для візуалізації СЛВ не акцентувалось. Для візуалізації СЛВ, зокрема, необхідний відповідний ліцензійний продукт у Європі, виготовлений з метою специфічного застосування при конкретних формах раку.

За даними літературних джерел менш оптимістичні результати візуалізації СЛВ отримані при РМЗ із включенням в обсяг дослідження всіх осередків ураження, при дослідженні внутрішніх квадрантів, мультицентричних ураженнях, а також при обстеженні пацієнтів після оперативного втручання [20 – 22]. На сучасному етапі триває вивчення показань і протипоказань до виконання успішної візуалізації СЛВ у пацієнтів з меланою і РМЗ.

*Лімфатична система, лімфосцинтиграфія і детекція СЛВ*

За останні 40 років накопичено значний обсяг знань про лімфатичну систему, її динаміку і циркуляцію. Приблизно 3 л лімфи надходить до кровообігу щодня, що еквівалентно 120 мл лімфи за годину, у стані спокою. Швидкість, з якою тече лімфа, може збільшуватися при фізичному навантаженні на фактор 10 – 30, лімфатичні канали мають властивість скорочуватися і розслаблятися кожні 2 – 3 хв [23, 24]. Отже, лімфатична система вкрай динамічна і реактивна. Лімфатичні судини ширші, ніж навколишні капіляри, вони є кінцевими або термінальними су-

динами, по них лімфа тече в єдиному напрямку, що забезпечують клапани [24]. Окремі лімфатичні капіляри фіксовані до навколишніх клітин так званими якірними волокнами, які розширюються, якщо збільшується обсяг навколишнього середовища (наприклад, при введенні певної кількості речовини). Будь-яка речовина, яка вводиться у відповідному обсязі в інтерстиціальну рідину, може проходити через ендотелій лімфатичних капілярів і в такий спосіб переноситися лімфатичною системою в напрямку перших відвідних лімфатичних дренажних вузлів.

Вперше продемонстрував лімфатичні шляхи за допомогою внутрішньолімфатичного введення етіюдола J. V. Kinmonth в 1952 р. [25]. Перше лімфоауторадіографічне дослідження виконали А. Sherman і М. Ter-Pogossian [26], які в 1953 р. визначили концентрацію радіоактивного колоїдного золота після інтерстиціальної ін'єкції у кролів. R. Turner-Warrick провів одне з перших лімфосцинтиграфічних досліджень у поєднанні із зображенням лімфатичного дренажу за допомогою синьої фарби.

Одне з перших лімфосцинтиграфічних досліджень у людини з вивченням дренажу лімфи з молочної залози до дренажного басейну було виконано К. А. Hultborn і співавторами [27] в 1955 р., які показали, що лімфа з молочної залози переважно дренується в пахвову область. Значно пізніше, у 1995 р., R. F. Uren і співавтори [12] досліджували лімфатичний дренаж у 34 пацієнтів із РМЗ. Дренаж виключно до пахового ланцюжка вузлів було знайдено у 58% пацієнтів, до пахового і внутрішнього грудного ланцюжків – у 19,4%, до пахового, внутрішнього грудного і надключичних – у 13%, до пахового і підключичного – у 3,2%, до внутрішнього грудного – у 6,4%. Важливо підкреслити, що в цьому дослідженні було застосовано інтерстиціальне введення колоїду з дуже дрібними частинками розмірами від 3 до 12 нм і техніку множинних ін'єкцій навколо молочної залози. В даному дослідженні техніку було розроблено для лімфосцинтиграфії без чіткого визначення для візуа-

**Таблиця 2. Лімфатичні регіони, що візуалізуються при лімфосцинтиграфії**

Місце ін'єкції	Групи лімфатичних вузлів
Тил стопи	Стегнові, пахові, зовнішні клубові, парааортальні
Тил кисті	Внутрішні надвиросткові, пахові, надключичні
Внутрішньомамарно, періареоларно	Пахові, надключичні, верхні парастернальні
Грудна стінка (підшкірно, субперіостально)	
Підреберний задній відділ прямого м'яза	Діафрагмальні, парастернальні, внутрішні мамарні, медіастинальні
Слизова оболонка щоки	Шийні, яремні
Орбітальне	Глибокі шийні
Гортань	Параларингіальні, верхні і нижні яремні
Ниркова капсула	Праві парастернальні, медіастинальні
Селезінкова капсула	Ворота селезінки
Нижній відділ стравоходу	Середні медіастинальні, черевні
Кардія шлунка	Періаортальні
Черевна порожнина	Черевні, верхні періаортальні, передні медіастинальні
Вульва	Пахові, зовнішні клубові
Ректально	Верхні гемороїдальні, нижні мезентеріальні, периректальні
Періанально, ішіоректальна ямка	
В передміхурову залозу	
Перитуморально, внутрішньошкірно	Внутрішні клубові, пресакральні, обтураторні, загальні клубові, парааортальні, перипростатичні

лізації СЛВ. За минулі роки майже всі лімфатичні басейни і регіони було візуалізовано із застосуванням різної ін'єкційної техніки і радіологічних міток (табл. 2).

Необхідно чітко розрізнити методологію, призначену для демонстрації всіх лімфатичних вузлів у відповідному лімфатичному басейні – лімфосцинтиграфію, і техніку, яка застосовується для виявлення розташування перших дренажних лімфатичних вузлів (СЛВ). Для сцинтиграфії мітки з частинками малих розмірів (менше 20 нм) кращі, у той час як для виявлення СЛВ потрібні колоїди з частинками великих розмірів – від 50 до 200 нм. Клінічні показання до застосування обох технік також різні.

Показання до лімфосцинтиграфії: стадіювання пухлин, визначення полів радіоїодтерапії, оцінка лімфедєми, венозної едеми, оцінка зразків дренажу, лімфангіоектазія, стаз жовчі. Показання до виявлення СЛВ – хірургічний моніторинг онкологічного процесу: меланому, РМЗ, колоректального раку, раку голови та ший, раку статевого члена.

*Колоїдні частинки, мічені технецієм-99m*

О. L. Garzom і співавтори у 1965 р. своїми публікаціями про перші колоїди, мічені технецієм-99m (<sup>99m</sup>Tc), започат-

кували нову еру для лімфосцинтиграфії [28]. Незабаром з'явилося багато індикаторів, мічених <sup>99m</sup>Tc. Цей радіонуклід має ідеальні характеристики для радіонуклідної візуалізації, фізичний період напіврозпаду 6 год і енергію 140 кев, а також універсальну доступність, оскільки може бути отриманий щодня з генератора. Низька вартість <sup>99m</sup>Tc сприяла тому, що ця методологія була сприйнята з ентузіазмом. Багато зусиль було зроблено для визначення оптимальних характеристик накопичення радіоколіду в лімфатичних вузлах. Широко представлено результати вивчення цих характеристик на експериментальній моделі кролів, яким радіонуклідний колоїд вводили підшкірно білатерально під мечоподібний відросток [29]. У цілому було визначено, що більш дрібні за розміром частинки накопичувалися у більшій мірі в парастернальних лімфатичних вузлах. Ці ж дослідники продовжили роботу і зробили висновок, що максимальний розмір частинок для інтерстиціальної лімфосцинтиграфії вимірюється десятками нанометрів [30]. W. D. Kaplan і співавтори [18] провели порівняльний аналіз двох РФП, використаних у людей (фітат олова і сульфід сурми), мічених <sup>99m</sup>Tc. Автори зробили висновок, що сульфід сурми кращий, тому що за

**Таблиця 3. Властивості радіоколідів і дані щодо їх включення в парастернальні лімфатичні вузли при лімфосцинтиграфії**

Продукт	Властивість	Розмір частинок, нм	Стійкість	Включення, % (2 год)	Включення, % (5 год)
mц AA	Microlite	10	Константа	1,5	1,5
μ AA	Albucoll	70	Константа	0,3	0,5
Sb <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	Labelaid	45	Константа	1,1	1,7
(Sn)S	Hepato	90	Константа	0,3	0,4
(Re)S	Hepato	360, 60	Константа	0,3	1,3
μ AA	Albu RES	250	Константа	0,6	0,7
Sulfur	In-hous	600	Перемінна	0,2	-

**Таблиця 4. Показники візуалізації СЛВ у залежності від розміру колоїдних частинок у пацієнток із РМЗ**

Розмір мітки, нм	Позитивні результати, n	Кількість вузлів, n
< 50	29/30	1 – 5
< 80	26/30	1 – 4
> 200 < 1000	155/155	1 – 2

**Таблиця 5. Транзит колоїду в залежності від розміру його частинок**

Розмір частинок, нм	Транзит
< 10	Обмін через кровоносні капіляри
> 10 < 100	Абсорбція в лімфатичних капілярах
> 100 < 1000	Включення в інтерстиціальний простір
Крупні частинки	Відсутність міграції

його допомогою візуалізувалося більше регіонарних лімфатичних вузлів у пацієнток із РМЗ. У 1970–х і 1980–х рр. метою лімфосцинтиграфії була візуалізація максимальної кількості лімфатичних вузлів у певному лімфатичному басейні для стадіювання пухлинного процесу, визначення ознак плинину лімфи, а також оптимального визначення радіотерапевтичних полів. У літературі зібрані дані щодо різних радіоколоїдів і їх включення в парастернальні лімфатичні вузли, які відображають широкий діапазон розмірів частинок і динаміку їх розподілу (табл. 3).

G. Paganelli і співавтори [11] досліджували три різних розміри колоїдних частинок у широкій когорті пацієнток із РМЗ і визначили число візуалізованих СЛВ (табл. 4).

Із наведених даних видно, що мітки з меншим розміром частинок дають зображення більшого числа лімфатичних вузлів, парадоксально ускладнюючи саме зображення і зовнішню візуалізацію СЛВ, у той час як мітки з великими розмірами частинок забезпечують оптимальну візуалізацію.

У роботі E. C. Glass і співавторів [23], опублікованій у 1998 р., досліджувалася динаміка трьох лімфосцинтиграфічних агентів у пацієнтів з меланою шкіри. Оскільки всі агенти проходили через фільтри подібних розмірів (200 нм), стало зрозумілим, що зображення СЛВ оптимально виконувати в ранні строки після ін'єкції (через 30 хв). При проходженні трьох агентів через фільтри подібного розміру не було статистично значущих відмінностей у якості візуалізації або періоді напіввиведення мітки з цих вузлів.

Таким чином, існує практична необхідність визначити ідеальний специфічний колоїд для візуалізації СЛВ, який відрізнятиметься від радіонуклідних міток, призначених для візуалізації всього спектра лімфатичних вузлів.

Параметри ідеального колоїду для візуалізації СЛВ [17]: ліцензійний продукт; вузький діапазон розміру частинок; як мітка виступає <sup>99m</sup>Tc; швидко транспортується по лімфатичних шляхах; затримується у СЛВ; має стабільність у судинному руслі.

Важливо, щоб були відомі точні розміри колоїдних частинок (переважно частинки середнього розміру, 80 – 200 нм), стабільність продукту при зберіганні, сумісність з

<sup>99m</sup>Tc. G. Paganelli і співавтори [11] у своїх дослідженнях застосовували частинки розмірами від 100 до 1000 нм і дійшли висновку, що розміри частинок не повинні перевищувати 400 нм (табл. 5).

#### *Візуалізація СЛВ*

Безпосередньо після введення РФП проходження радіологічної мітки через лімфатичну систему можна виявляти з великою точністю. Візуалізується пристрій (наприклад, гамма-камера Ангера ідеально підходить для отримання раннього надходження мітки в лімфатичні судини) у зв'язку з можливістю швидкого отримання зображення через короткі інтервали часу. Ранні зображення, одержувані негайно після введення мітки, відтворюють картину просування радіоіндикатора з місця введення і в короткі терміни попереджають про можливу відсутність міграції мітки. Зовнішні лічильники є детекторами, які не візуалізуються і можуть бути пристосовані для інтраопераційного застосування. Вони можуть дати специфічний сигнал про вогнище в організмі, де утворюється найбільша концентрація мітки. З відновленням інтересу до виявлення СЛВ на сучасному етапі змінилася технологія виробництва лічильників, головним чином, в контексті оптимізації їх портативності, простоти використання і виявлення сигналу [31, 32].

Вибираючи оптимальний лічильник, зазвичай звертають увагу на його чутливість (число імпульсів, фіксованих в одиницю часу в полі зору детектора), дозвіл (мінімальна відстань між двома сигналами, які можуть бути розрізнені з достатньою статистичною значущістю), енергію дозволу (здатність лічильника розрізнити радіацію розпаду елементів), колімацію (здатність детектора виділяти сигнал від навколишнього обсягу тканин, що підлягають дослідженню) і інші особливості, такі як загальна ергономічність і дизайн, легкість використання при операціях, можливість застосування у стерильних умовах, вартість.

У публікації Т. Tiourina і співавторів [32] подано огляд головних характеристик основних лічильників, що застосовуються для виявлення СЛВ. Очевидно, що ці показники значно варіюють. Дозвіл лічильників може відрізнятися у 4 рази, чутливість у повітрі або воді – у 20 разів, трансмісія сигналу через оточення, що екранується, – у 40 разів!

**РМЗ**

Проблема РМЗ на сучасному етапі набуває актуальності в усіх країнах світу. Незалежно від стадії, п'ятирічна виживаність пацієнтів становить приблизно 85%. За наявності локалізованого процесу цей показник наближається до 96%, знижуючись до 75% при регіонарному і до 20% при віддаленому поширенні [33]. Відомо також, що у пацієнтів із залученими в онкологічний процес пахвовими лімфатичними вузлами існує більша небезпека розвитку віддалених метастазів. Також слід зазначити, що пацієнти із залученими в процес лімфатичними вузлами вмирають раніше, а післяопераційна ад'ювантна хімотерапія істотно знижує ризик віддалених метастазів і дисемінації. Виходячи з усього цього, знання стану ланцюжка СЛВ є найбільш важливим прогностичним фактором, а також вирішальним аспектом для відповідного ведення цих пацієнтів. Вважається, що перші регіональні лімфатичні вузли, які відводять лімфу з первинної пухлини, також є першими вузлами, які отримують лімфогенне запліднення метастатичними клітинами. Пухлинні клітини дисемінують у значній мірі послідовно, і так звані стрибки метастазів бувають вкрай рідко [34].

Однак існують дві фундаментальні концепції, які спричиняють багато протиріч. Деякі дослідники вважають, що пухлини не дисемінують в локальні і віддалені зони у стро-

го визначеному порядку [35]. Інші автори мають переконання, що пухлини розсіюються в дистальному напрямку вже під час клінічного виявлення [27, 36]. Ці дискусії знаходять відображення в літературі, але це не означає, що прихильники виконання лімфосцинтиграфії і детекції СЛВ не повинні враховувати можливі помилки при цьому підході.

Однак з точки зору хірургічного лікування зрозуміло, що значна кількість пацієнтів, у яких виконано висічення пахвових лімфатичних вузлів, страждає від болю й істотних побічних ефектів. Наприклад, у 3 – 12% пацієнтів розвивається обмежена патологічна лімфедема. Додаткова вартість хірургічної експлорації пахової ямки також повинна враховуватися. З іншого боку, важливе дослідження R. R. Turner і співавторів [7] містить вагомні аргументи для підтвердження гіпотези СЛВ при РМЗ. Якщо звичайне (гематоксилін і еозин) забарвлення й імуногістохімічна верифікація вказують, що СЛВ не залучені в онкологічний процес, ймовірність залучення несторожових лімфатичних вузлів становить менше 0,1% (хибнонегативні результати відмічені в 0,97% спостережень). Виявлено значну варіабельність у контексті методологічних підходів і інтерпретації результатів гістологічного дослідження СЛВ (табл. 6).

За даними аналізу M. Dixon [3] щодо 821 пацієтки з РМЗ частота успішної детекції СЛВ становила 93,5%. Згідно з науковими роботами J. J. Albertini і співавторів [16] час-

**Таблиця 6. Результати біопсії СЛВ при РМЗ**

Автор, рік, (тип дослідження)	Кількість пацієнтів	Техніка введення РФП	Метод	Розмір первинної пухлини	Частота виявлення		Зауваження
					СЛВ, %	метастазів, %	
Krag, 1993 (in vivo)	22	Навколо пухлини	Мітка	НД	82	39	У двох спостереженнях позитивних лімфатичних вузлів
Giuliano, 1994 (in vivo)	174	Внутрішньо-пухлинно	Синя фарба	Tis: 15 мм T1: 104 мм >T2: 55 мм	66	32	5 СЛВ
Giuliano, 1995, (in vivo)	134 (пахвова лімфаден-ектомія) 162 (видалення СЛВ)	Внутрішньо-пухлинно	Синя фарба	Середній 1,5 см	100	29 42	СЛВ не знайдено
Uren, 1995, (in vivo)	34 (3: + пахвова лімфаден-ектомія)	Навколо пухлини	Мітка Синя фарба (3)	НД	100	67	СЛВ не знайдено Виконано 1LS
Shnee-baum, 1996 (in vivo)	15	НД	Мітка + синя фарба	НД	87	20	1 СЛВ Виконано 1LS
Meijer, 1996 (in vivo)	30	Навколо пухлини	Мітка	< 2 см	100	32	СЛВ не знайдено Виконано 1LS (2 спостереження)
Karsteijn, 1996 (ex vivo)	30	Внутрішньо-пухлинно	Синя фарба	Середній 2,9 см	87	38	СЛВ не знайдено
Albertini, 1996	62	Навколо пухлини	Мітка/синя фарба	Середній 2,2 см	92	32	СЛВ не знайдено Виконано LS

Примітка. НД – немає даних.

**Таблиця 7. Результати біопсії СЛВ при меланомі**

Автор, рік	Кількість пацієнтів	Товщина утворення за Breslow	Частота виявлення СЛВ, %	Метод	Частота	
					метастазів, %	хибнонегативних результатів, %
Morton, 1992	223	CS-1*	82	Синя фарба	21	1
Morton, 1994	72	68: < 0,65 мм 2: > 0,65 мм 2: НД	90	Синя фарба	15	–
Lingham, 1994	15	Середня: 3,75 мм (1,5 – 8,1)	100	Синя фарба	27	–
Thompson, 1995	118	111: > 1,5 мм 7: < 1,5 мм	87	Синя фарба	23	–
Krag, 1995	121	109: >0,75 < 4 мм 11: > 4 мм 1: НД	98	Гамма-лічильник: 77 Синя фарба+гамма-лічильник: 44	12	–
Albertini, 1996	106	Середня: 2,24 мм (> 0,75)	96	Гамма-лічильник+синя фарба	15	–
Mudun, 1996	25	3: < 1,5 мм 18: > 1,5 < 4 мм 4: > 4 мм	100	Гамма-лічильник	24	Не визначали
Karakousis, 1995	55	>1 мм	93	Синя фарба	24	Не визначали
Kapteijn, 1995	110	> 1 мм	99,5	Гамма-лічильник+синя фарба	23	2,7

*Примітка.* \* – клінічна стадія I: лімфатичні вузли не пальпуються; НД – немає даних.

тота успішної детекції СЛВ у 62 пацієнтів становила 92%. Ці автори також відзначили, що не виявили метастатичного поширення раку у обстежених пацієнтів. У 67% пацієнтів з позитивними результатами візуалізації СЛВ дані лімфатичні регіони були єдиним місцем локалізації патологічного процесу. U. Veronesi і співавтори [21] опублікували результати дослідження щодо 163 пацієнтів, зазначивши, що точність у прогнозі статусу СЛВ становила 97,5%. Збіг негативних результатів візуалізації СЛВ і негативного статусу пахвових лімфатичних вузлів відмічено у 95% пацієнтів. J. J. Albertini і співавтори [16] визначили пріоритет лімфатичного картування, який полягає в тому, що хірург може надати гістологу один або два СЛВ для проведення більш детального дослідження. Вони також зробили висновок, посилаючись на отримані результати, про те, що біопсія СЛВ на підставі застосування гамма-лічильника може підтвердити незалучення сторожових пахвових лімфатичних вузлів в онкологічний процес з високою точністю.

За результатами аналізу, проведеного щодо 130 пацієнтів із РМЗ, частота верифікації СЛВ становила 89%, частота невдач була значною (36%) у пацієнтів, яким раніше виконали відкриту біопсію, і невеликою (4%), якщо пухлина пальпувалась *in situ*. Показник точності результатів біопсії СЛВ становив 98% у разі передбачених метастазів [1]. С. Е. Сох і співавтори [14] повідомили про успішне виявлення СЛВ у 94% пацієнтів (n = 466).

Наведені дані, отримані в результаті аналізу великої доборки наукових робіт, вселяють довіру до концепції СЛВ і

чітко вказують на необхідність проведення великих багаточентрових досліджень з метою визначення безсумнівних клінічних показань до застосування цієї методології, а також її місця в хірургічному лікуванні пацієток із РМЗ.

#### *Меланома*

Меланома на сучасному етапі у світі вважається актуальною онкологічною патологією [37, 38]. Приблизно 80 мільйонів хворих з меланою на сьогоднішній день зареєстровано в Європі [39, 40]. Однак останнім часом спостерігається тенденція до оптимізації показника п'ятирічної виживаності даної когорти пацієнтів, що істотно залежить від розміру первинної пухлини [41, 42]. При розмірах пухлини менше ніж 1,5 мм без метастазів виживаність перевищує 90%; більше ніж 4 мм – знижується до 50% [43]. У пацієнтів з верифікованими віддаленими метастазами показник виживаності знижується до 10% [44]. Більшість меланом має поверхневий тип поширення; частка вузлових меланом становить 25%, лентігінозних – 5%, акроленгінозних – 5% [45].

За даними літератури деякий досвід здобуто і в контексті детекції СЛВ при меланомі [5, 45]. В оглядовій статті С. L. Singluff і співавторів [17], присвяченій хірургічному видаленню регіонарних лімфатичних вузлів у 4682 пацієнтів, відображено базову інформацію про результати гістологічного дослідження СЛВ при меланомі (табл. 7).

Незважаючи на те що в аналіз даних лімфосцинтиграфічної візуалізації було включено невелику кількість пацієнтів, автори дійшли висновку, що лімфосцинтиграфія, очевидно, є найкращим методом візуалізації лімфатичних

басейнів, через які дренуються шкірні покриви. Було встановлено, що кількість басейнів, виявлених за допомогою даної методики, може перевищувати кількість басейнів, у яких вузлові метастази визначаються клінічно. D. Reintgen і співавтори [46] опублікували важливі результати про поступове прогресування меланоми і метастазування злоякісного процесу в лімфатичні вузли. У 34 із 42 обстежених пацієнтів при біопсії СЛВ не були верифіковані, інші лімфатичні вузли басейну також не були залучені в онкологічний процес; віддалені метастази не візуалізувалися. Було відзначено, що вузлові метастази меланоми не випадковий прояв. СЛВ в лімфатичному басейні можуть бути виявлені індивідуально і сигналізувати про наявність перших ознак метастазів меланоми. Автори зробили висновок, що ця інформація може бути використана для оптимізації лікувальних заходів при меланомі. J. J. Albertini і співавтори [15] повідомили про 106 пацієнтів, у яких результати картування СЛВ порівнювали шляхом виявлення їх за допомогою синього барвника. Якщо за допомогою барвника візуалізовано 69,5% СЛВ, то за допомогою гамма-лічильника СЛВ діагностовано у 83,5% пацієнтів. У разі комбінації обох методів було верифіковано 96% СЛВ. S. P. Leong і співавтори [45] повідомили про результати, отримані у 163 пацієнтів. Частота успішного виявлення СЛВ становила 98%, частота мікроскопічної метастатичної меланоми – 18,4%, без барвника було виявлено 27,3% СЛВ. Встановлено, що резекція під контролем гамма-лічильника мінімізувала обсяг висічення лімфатичних вузлів. На думку N. Cascinelli і співавторів [47] вибіркоче висічення регіонарних лімфатичних вузлів неефективне. Висічення клінічно невизначених метастазів у лімфатичні вузли повинно збільшувати виживаність, виявлення СЛВ має допомагати у виборі пацієнтів з прихованою патологією, у яких видалення регіонарних лімфатичних вузлів буде корисним, і навіть визначення розмірів пухлини за Breslow, мабуть, менш важлива процедура, якщо враховується стан регіонарних лімфатичних вузлів.

### Висновки

Безліч публікацій у даний час присвячено візуалізації СЛВ та її внеску в хірургічне лікування раку. Незважаючи на те що більшість даних стосується пацієнтів із злоякісним процесом у молочній залозі або шкірі (меланома), інтерес до інших локалізацій, таких як рак голови та шиї, колоректальний рак, рак статевого члена, зростає. Виявилось, що відносно нова методика детекції СЛВ (на відміну від лімфосцинтиграфії) чутлива і точна, статистично значущо корелює з результатами гістологічного дослідження. Є достатньо доказів у літературі, що підтверджують необхідність детального подальшого аналізу цього методу в широким мультицентрових дослідженнях, і є надія, що ця методика займе належне місце в рутинній хірургічній діяльності у значній кількості пацієнтів. Однак необхідні оптимізація технологічного процесу візуалізації СЛВ і корекція даної методики. В даний час можна стверджувати, що виявлення СЛВ має високу чутливість і точність перш за

все при пухлинах молочної залози і меланомі. Є потреба у створенні навчальної програми для мультидисциплінарної узгодженості в напрямку стандартизації даної радіонуклідної моделі, оптимізації технології детекторів і популяризації методики серед хірургів-онкологів і пацієнтів.

**Фінансування.** Зовнішні джерела фінансування і підтримки були відсутні. Гонорари або інші компенсації не виплачувалися.

**Внесок авторів.** Всі автори зробили однаковий внесок у цю роботу.

**Конфлікт інтересів.** Автори, які взяли участь в цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

**Згода на публікацію.** Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

### References

1. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg.* 1998 Mar;186(3):275–83. doi: 10.1016/s1072-7515(98)00011-8. PMID: 9510258.
2. Querci della Rovere G, Bird PA. Sentinel-lymph-node biopsy in breast cancer. *Lancet.* 1998 Aug 8;352(9126):421–2. doi: 10.1016/s0140-6736(05)79184-4. PMID: 9708748.
3. Dixon M. Sentinel node biopsy in breast cancer. A promising technique, but it should not be introduced without proper trials. *BMJ.* 1998 Aug 1;317(7154):295–6. doi: 10.1136/bmj.317.7154.295. PMID: 9685271; PMCID: PMC1113628.
4. Kothari MS, Rusby JE, Agusti AA, MacNeill FA. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Jan;38(1):8–15. doi: 10.1016/j.ejso.2011.10.003. Epub 2011 Oct 26. PMID: 22032909.
5. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1365–83. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1177. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24663048.
6. Wright BE, Scheri RP, Ye X, Faries MB, Turner RR, Essner R, et al. Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg.* 2008 Sep;143(9):892–9; discussion 899–900. doi: 10.1001/archsurg.143.9.892. PMID: 18794428; PMCID: PMC2561951.
7. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg.* 1997 Sep;226(3):271–6; discussion 276–8. doi: 10.1097/0000658-199709000-00006. PMID: 9339933; PMCID: PMC1191021.
8. Caracò C, Marone U, Di Monta G, Aloj L, Caracò C, Anniciello A, et al. Surgical management of sentinel lymph node biopsy outside major nodal basin in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jan;21(1):300–5. doi: 10.1245/s10434-013-3285-y. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24081802.
9. Voit C, Kron M, Schäfer G, Schoengen A, Audring H, Lukowsky A, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology prior to sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2006 Dec;13(12):1682–9. doi: 10.1245/s10434-006-9046-4. PMID: 17063307.
10. Bergqvist L, Strand SE, Persson B, Hafström L, Jönsson PE. Dosimetry in lymphoscintigraphy of Tc-99m antimony sulfide colloid. *J Nucl Med.* 1982 Aug;23(8):698–705. PMID: 7108614.
11. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A, et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med.* 1998 Mar;42(1):49–53. PMID: 9646645.

12. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Malouf D, Ramsey-Stewart G, Niesche FW, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med*. 1995 Oct;36(10):1775–80. PMID: 7562041.
13. Turner-Warwick RT. The demonstration of lymphatic vessels. *Lancet*. 1955 Dec 31;269(6905):1371. doi: 10.1016/s0140-6736(55)93167-6. PMID: 13279144.
14. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg*. 1998 May;227(5):645–51; discussion 651–3. doi: 10.1097/0000658-199805000-00005. PMID: 9605656; PMCID: PMC1191339.
15. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, DeConti R, et al. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg*. 1996 Feb;223(2):217–24. doi: 10.1097/0000658-199602000-00016. PMID: 8597518; PMCID: PMC1235100.
16. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996 Dec 11;276(22):1818–22. PMID: 8946902.
17. Slingluff CL Jr, Stidham KR, Ricci WM, Stanley WE, Seigler HF. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg*. 1994 Feb;219(2):120–30. doi: 10.1097/0000658-199402000-00003. PMID: 8129482; PMCID: PMC1243113.
18. Kaplan WD, Davis MA, Rose CM. A comparison of two technetium-99m-labeled radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: concise communication. *J Nucl Med*. 1979 Sep;20(9):933–7. PMID: 536838.
19. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992 Apr;127(4):392–9. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005. PMID: 1558490.
20. Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Ell PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med*. 2000 Apr;27(4):377–91. doi: 10.1007/s002590050520. PMID: 10805110.
21. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997 Jun 28;349(9069):1864–7. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01004-0. PMID: 9217757.
22. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Dec;34(12):2154–9. doi: 10.1007/s00259-007-0614-z. PMID: 17943283.
23. Glass EC, Essner R, Morton DL. Kinetics of three lymphoscintigraphic agents in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med*. 1998 Jul;39(7):1185–90. PMID: 9669391.
24. Chakera AH, Hansen LB, Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Hesse B. In-transit sentinel nodes must be found: implication from a 10-year follow-up study in melanoma. *Melanoma Res*. 2008 Oct;18(5):359–64. doi: 10.1097/CMR.0b013e328308da77. PMID: 18781135.
25. Kinmonth JB. Lymphangiography in man; a method of outlining lymphatic trunks at operation. *Clin Sci*. 1952 Feb;11(1):13–20. PMID: 14896514.
26. Sherman AI, Ter-Pogossian M. Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer*. 1953 Nov;6(6):1238–40. doi: 10.1002/1097-0142(195311)6:6<1238::aid-cncr2820060618>3.0.co;2-6. PMID: 13106841.
27. Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au198. *Acta radiol*. 1955 Jan;43(1):52–64. doi: 10.3109/00016925509172744. PMID: 14349746.
28. Caro RA, De Paoli T, Hager AA, Szyszkowsky R, Radicella R. Preparation, physicochemical properties and biological behaviour of a radio-gold colloid stabilized with gelatine of isoelectric point 9–2. *Int J Appl Radiat Isot*. 1972 Aug;23(8):382–4. doi: 10.1016/0020-708x(72)90121-4. PMID: 4628126.
29. Strand SE, Persson BR. Quantitative lymphoscintigraphy I: Basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes of rabbits. *J Nucl Med*. 1979 Oct;20(10):1038–46. PMID: 231640.
30. Intra M, Viale G, Vila J, Grana CM, Toesca A, Gentilini O, et al. Second Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Tumor Recurrence: Experience of the European Institute of Oncology. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jul;22(7):2372–7. doi: 10.1245/s10434-014-4282-5. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25515197.
31. Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, Lee JE, Mansfield PF, et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer*. 2006 Dec 1;107(11):2647–52. doi: 10.1002/cncr.22320. PMID: 17063497.
32. Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med*. 1998 Sep;25(9):1224–31. doi: 10.1007/s002590050288. PMID: 9724369.
33. Joseph E, Brobeil A, Glass F, Glass J, Messina J, DeConti R, et al. Results of complete lymph node dissection in 83 melanoma patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol*. 1998 Mar;5(2):119–25. doi: 10.1007/BF02303844. PMID: 9527264.
34. Kaur P, Kiluk JV, Meade T, Ramos D, Koeppel W, Jara J, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with previous ipsilateral complete axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol*. 2011 Mar;18(3):727–32. doi: 10.1245/s10434-010-1120-2. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20593244.
35. Weiss M, Schmid RA, Kunte C, Konz B, Hahn K. First experiences with a new radiopharmaceutical for sentinel lymph node detection in malignant melanoma: (99m)Tc colloidal rhenium sulphide. *Nuklearmedizin*. 2004 Feb;43(1):10–5. German. doi: 10.1267/nukl04010010. PMID: 14978535.
36. O'Brien LM, Duffin R, Millar AM. Preparation of 99mTc-Nanocoll for use in sentinel node localization: Validation of a protocol for supplying in unit-dose syringes. *Nucl Med Commun*. 2006 Dec;27(12):999–1003. doi: 10.1097/MNM.0b013e328010642f. PMID: 17088686.
37. Sommariva A, Clemente C, Rossi CR. Standardization and quality control of surgical treatment of cutaneous melanoma: looking for consensus of the Italian melanoma intergroup. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Jan;41(1):148–56. doi: 10.1016/j.ejso.2014.07.035. Epub 2014 Jul 26. PMID: 25108812.
38. Starz H, Balda BR. Benefit of sentinel lymphadenectomy for patients with nonulcerated cutaneous melanomas in the Breslow range between 0.76 and 1 mm: a follow-up study of 148 patients. *Int J Cancer*. 2007 Aug 1;121(3):689–93. doi: 10.1002/ijc.22707. PMID: 17397029.
39. Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, Balagna E, Senetta R, Fierro MT, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thick-Melanoma Patients (N=350): What is Its Prognostic Role? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(6):1967–73. doi: 10.1245/s10434-014-4211-7. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25388059.
40. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg*. 2005 Sep;242(3):302–11; discussion 311–3. doi: 10.1097/01.sla.0000181092.50141.fa. PMID: 16135917; PMCID: PMC1357739.
41. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, Nieuwenhuijzen GA. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Feb;138(1):13–20. doi: 10.1007/s10549-013-2409-1. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23340861.
42. Chakera AH, Lock-Andersen J, Hesse U, Nüberg BM, Juhl BR, Stokholm KH, et al. One-day or two-day procedure for sentinel node biopsy in melanoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jun;36(6):928–37. doi: 10.1007/s00259-008-1036-2. Epub 2009 Jan 20. PMID: 19153733.
43. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal obser-



- vation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 13;370(7):599–609. doi: 10.1056/NEJMoa1310460. PMID: 24521106; PMCID: PMC4058881.
44. Ribero S, Moscarella E, Ferrara G, Piana S, Argenziano G, Longo C. Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Dec;30(12):2030–2037. doi: 10.1111/jdv.13815. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27401335.
45. Leong SP, Steinmetz I, Habib FA, McMillan A, Gans JZ, Allen RE Jr, et al. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma. *Arch Surg.* 1997 Jun;132(6):666–72; discussion 673. doi: 10.1001/archsurg.1997.01430300108021. PMID: 9197861.
46. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg.* 1994 Dec;220(6):759–67. doi: 10.1097/00000658-199412000-00009. PMID: 7986143; PMCID: PMC1234478.
47. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *WHO Melanoma Programme. Lancet.* 1998 Mar 14;351(9105):793–6. doi: 10.1016/s0140-6736(97)08260-3. PMID: 9519951.

Надійшла 14.06.2021