

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО**

Заведующий кафедрой

д.м.н., доцент Зуков Руслан Александрович

## **РЕФЕРАТ**

на тему:

**Радионуклидная диагностика «сторожевых»  
лимфатических узлов**

Выполнил:

клинический ординатор

Вязьмин Вадим Викторович

Проверил:

кафедральный руководитель ординатора

к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск, 2019

## **Оглавление**

1. Введение
2. Историческая справка
3. Концепция диагностики СЛУ
4. Радиофармпрепараты для выявления СЛУ
5. Регистрирующая аппаратура для радиодиагностического исследования
6. Заключение
7. Список использованной литературы

## **Введение**

«Сторожевые» лимфатические узлы (СЛУ) представляют собой первые лимфоузлы, к которым оттекает лимфа от злокачественной опухоли.

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

### **Историческая справка**

Впервые концепцию сторожевых лимфатических узлов выдвинул и клинически обосновал R.M. Cabanas (1977). Автор провёл исследования у 100 пациентов раком полового члена, изучив данные лимфоангиографии и анатомические срезы удалённых регионарных лимфатических узлов, высказал предположение о существовании «лимфатического центра», так называемого сторожевого лимфатического узла, в который в первую очередь осуществляется отток лимфы из определённого участка ткани. Согласно данной концепции, именно в этом узле реализуются первые метастазы опухоли. СЛУ является также фильтром для контрастных препаратов и поэтому отчётливо визуализируется на рентгенограммах при введении контрастных веществ непосредственно в лимфатические пути или ткани. Метод ангиолимфографии не получил широкого применения в практике определения СЛУ, поскольку являлся дорогим, технически сложным, не всегда информативным, а кроме того, не позволял во время операции определить, какой именно из нескольких лимфатических узлов являлся сторожевым.

В связи с этим D.L. Morton, G.H. Wong et al. (1991) предприняли исследование, направленное на разработку специального лимфотропного красителя для визуализации СЛУ во время проведения хирургического вмешательства. Исследования показали, что наиболее эффективно применение красителя «Isosulfan blue dye» («Lymphasurin 1%»), способного проникать в лимфатические сосуды и лимфатические узлы, окрашивая

последние в интенсивно синий цвет, определяемый во время хирургического вмешательства. Было установлено, что СЛУ прокрашиваются через 30–60 мин после введения препарата по периметру опухоли, что делало возможным использовать предложенный метод непосредственно перед операцией. Во время операции хорошо выявляются СЛУ, нагруженные красителем. Основным недостатком подобных методов детекции СЛУ является то, что при применении красителей происходит диффузное окрашивание опухоли, соединительной и жировой ткани, что затрудняет работу как хирурга, так и патоморфолога, недостатком является и избирательность её накопления, что снижает точность диагностики.

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

### **Концепция диагностики СЛУ**

Доступные в настоящее время неинвазивные методы исследования (УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томографии, радионуклидные методы исследования) не могут дать четкого ответа о наличии или отсутствии метастазов в лимфатических узлах. Диагностировать микрометастазы можно только морфологическими или молекулярно-биологическими методами, для чего необходима ткань опухоли, которую можно было бы исследовать под микроскопом (Dusek L. et al., 2012).

В связи с вышеизложенным концепция определения сторожевых лимфоузлов приобретает все большее признание и введена для многих локализаций опухолей в стандарты хирургического лечения Европейской организацией по изучению и лечению рака (Kadkhodayan S., Hasanzadeh M.,

Treglia G. et al., 2015). Концепция биопсии сигнальных лимфоузлов основана на предположении, согласно которому метастазы в регионарных лимфатических узлах появляются в определенном порядке, который обусловлен анатомическими особенностями путей лимфооттока от того или иного отдела органа. При этом, как правило, один или несколько регионарных лимфатических узлов, называемых «сторожевыми», первыми оказываются на пути оттока лимфы и, следовательно, первыми поражаются мигрирующими с током лимфы опухолевыми клетками. Эти узлы, фильтруя афферентную лимфу, становятся «капканом» для злокачественных клеток, поэтому биопсия СЛУ (с последующим гистологическим исследованием) позволяет получить объективные диагностические данные о распространении злокачественного процесса (Yamamoto S., Maeda N. et al., 2013).

Существует три основных метода определения СЛУ: контрастно визуальный, изотоп-ассоциированный и сочетанный (краситель + изотоп) (Eiriksson L.R. et al., 2012). Основными агентами, используемыми для идентификации СЛУ являются меченные технецием-99м коллоидные наноматериалы, синий краситель (isosulfan blue or methylene blue) и в последнее время indocyanine green (ICG) (Buda A., Papadia A., Zapardiel I. et al., 2016). Синий краситель является самым простым способом определения СЛУ, когда нет специализированного оборудования, однако характеризуется низким уровнем обнаружения СЛУ по сравнению с двумя остальными методами. Наиболее эффективным лимфотропным красителем для визуализации сторожевых лимфатических узлов во время операции является «indocyanine green» (ICG), однако данный способ требует наличия специального оборудования, наряду с невозможностью оценки СЛУ на дооперационном этапе. Основным недостатком метода является то, что СЛУ окрашиваются через 30–60 мин после введения препарата по периметру опухоли, что требует высокого профессионализма работы операционной бригады (Kara P.P., Ayhan A., Caner B. et al., 2008).

## Радиофармпрепараты для выявления СЛУ

Применение радиоактивных нанокolloидов в онкологии основано на возможности быстрого и эффективного выявления СЛУ. Оптимальным методом выявления СЛУ считается использование меченных технецием-99m нанокolloидов для сцинтиграфического или радиометрического определения локализации узла (Karakatsanis A. et al., 2016). При этом определяющим фактором в выборе индикатора является размер радиоактивных частиц. Коллоид с размером частиц менее 50 нм может накапливаться не только в СЛУ, но и последующих узлах. Частицы более 100 нм медленно мигрируют с места инъекции.

Оптимальным для выявления сторожевых лимфатических узлов был признан коллоид с размером частиц от 50 до 80 нм (Ogawa S., Kobayashi H., Amada S. et al., 2010). Появление метода точной клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов способствовало бы уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определению показаний к органосохраняющему лечению (Lennox G.K., Covens A. et al., 2017). В мировой ядерной медицине существует ряд радиофармпрепаратов (РФП) для выявления СЛУ.

В нашей стране для выявления СЛУ применяется  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид, разрешенный для клинического использования при сцинтиграфии печени. Основным недостатком этого РФП является невысокий уровень его аккумуляции в СЛУ (1–1,5% от введенной дозы). Учитывая отсутствие зарегистрированных в Российской Федерации препаратов для визуализации СЛУ, в Томском НИМЦ и Томском политехническом университете в рамках проекта № 16.N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу») был разработан

оригинальный РФП на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия ( $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ).

### **Регистрирующая аппаратура для радиодиагностического исследования**

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

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

Пространственная селективность отражает поле видения детектора. Этот показатель измеряется на расстоянии 30 см и характеризуется углом наклона, на который нужно повернуть гамма-зонд, чтобы максимальная скорость счета от источника снизилась в 2 раза. Чем меньше указанный угол, тем выше соотношение сигнала от СЛУ к фону. Этот показатель имеет принципиальное значение в тех ситуациях, когда место инъекции располагается близко к СЛУ. Современные гамма-зонды, используемые в клинической практике, обычно имеют угол наклона менее  $40^\circ$ . Пространственное разрешение характеризует минимальное расстояние между СЛУ, которое может различить гамма-зонд. Показатель измеряется на расстоянии 1 см от двух источников диаметром 3 мм. При обследовании подмышечных, паховых и подвздошных регионов рекомендуют использовать гамма-зонды с пространственным разрешением менее 25 мм. Для выявления СЛУ в области головы, шеи и надключичной зоне следует применять приборы, у которых указанный параметр менее 15 мм. Чувствительность

гамма-зонда характеризуется скоростью счета импульсов на единицу радиоактивности.

Как правило, в СЛУ накапливается от 0,01 до 1 % от введенной дозы РФП, а через 20 ч, которые проходят между инъекцией 200 мБк  $^{99m}\text{Tc}$ -коллоида и интраоперационным исследованием, в узле остается лишь от 2 до 200 кБк нуклида. Поэтому для того, чтобы радиометр смог среагировать на активность подобного уровня, его чувствительность должна превышать 5 имп/с/кБк. У современных гамма-зондов этот показатель колеблется от 10 до 1000 имп/с/кБк. Уровень радиационной защиты гаммазонда измеряется как процент скорости счета от излучения, находящегося вне поля зрения детектора, к максимальной скорости счета от этого источника. Этот показатель также имеет определяющее значение в работе прибора, поскольку при недостаточной защите детектора высокая радиоактивность от места инъекции может препятствовать выявлению СЛУ. Для эффективной работы гамма-зонда уровень защиты должен быть не менее 0,1 %. Энергетическая дискриминация в гаммазондах используется для предотвращения регистрации рассеянных гамма-квантов в результате Комpton-эффекта. Отображение параметров счета может выполняться на цифровом или аналоговом дисплее. Показатели должны быть четко видны на расстоянии не менее 2 м и соответствовать звуковому сигналу, издаваемому прибором.

Размеры зонда также имеют принципиальное значение, особенно для лапароскопических детекторов. Диаметр современного гамма-зонда не должен превышать 15 мм. Лапароскопический детектор при этом должен быть еще тоньше (около 10 мм) и длиной около 40 см. Возможность сгибания кончика зонда в ряде случаев позволяет с большей точностью дифференцировать СЛУ от места инъекции индикатора. Условия выявления СЛУ зависят от вида опухоли. Так, при меланоме выявление СЛУ обычно не вызывает каких-либо сложностей. Это связано с достаточно большой дистанцией между лимфатическими узлами и новообразованием, а также с активной аккумуляцией индикатора в СЛУ. При раке молочной железы



исследование осложняется невысоким накоплением радиоактивного коллоида в СЛУ, а также нередко близким расположением лимфатического узла и опухоли. Еще более сложная ситуация отмечается при выявлении СЛУ у больных раком простаты. Обычно у таких пациентов исследование затрудняется высоким уровнем фона от простаты, красного костного мозга и мочевого пузыря. Кроме того, необходимо выполнять измерения в достаточно большом количестве лимфатических бассейнов. Определенные трудности могут возникать и при обследовании пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи. Эти сложности обычно связаны с высоким уровнем фона от места инъекции и ротовой полости, небольшим расстоянием между опухолью и лимфатическим узлом, а также невысоким уровнем накопления индикатора в СЛУ (0,001–1 %).

### **Заключение**

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

## Список использованной литературы

1. Ермаков, А.В. Биологическая концептуализация сторожевого лимфатического узла (литературный обзор) / А.В. Ермаков // Malignant Tumours. – 2016. - № 4. – С. 5–13.
2. Афанасьев, С.Г. Возможности определения сторожевых лимфатических узлов у больных раком желудка / С.Г. Афанасьев, А.В. Августинovich, В.И. Чернов, И.Г. Синилкин // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 27–31.
3. Афанасьева, К.В. Прогностическая оценка состояния сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.12 / Афанасьева Кристина Владимировна. – М., – 2016. – 120 с.
4. Варламова, Н.В. Изучение алергизирующих свойств радиофармпрепарата «нанокolloид,  $^{99m}Tc-aI_2O_3$ » в эксперименте / Н.В. 112 Варламова, Е.С. Стасюк, А.А. Тицкая и др. // Современные технологии в медицине. – 2015. – № 4. – С. 72 – 77.
5. Ермаков, А.В. Методика непрямой лимфосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата «технефит -  $^{99m}Tc$ » для определения путей лимфооттока и биопсии сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении больных раком молочной железы и меланомой кожи / А.В. Ермаков, А.Д. Зикиряходжаев, Т.Н. Лазутина, А.В. Леонтьев и др. // Malignant Tumours. – 2016. – № 3. – С. 67–79.