

В.Ф. Байтингер^{1,2}, О.С. Курочкина¹, А.Ш. Буреев³, Е.Ю. Дикман³

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ АНО «НИИ микрохирургии», г. Томск² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск³ ООО «Диагностика», г. ТомскV.F. Baytinger^{1,2}, O.S. Kurochkina¹, A.Sh. Bureev³, E.Yu. Dikman³

MODERN CLINICAL METHODS FOR IMAGING OF THE LYMPHATIC SYSTEM IN BREAST CANCER

¹ Institute of Microsurgery, Tomsk, Russian Federation² V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation³ LLC Diagnostics, Tomsk, Russian Federation

В статье авторы описывают современные методы визуализации лимфатических сосудов и узлов, рассматривают анатомию лимфатической системы молочной железы и верхней конечности с позиции общих путей лимфодренажа от этих органов, касаются вопроса важности визуализации лимфатических узлов для диагностики и профилактики развития лимфедемы верхней конечности в условиях подмышечной лимфодиссекции.

Ключевые слова: лимфатическая система, визуализация, лимфосомы, анатомия, лимфедема, верхняя конечность, подмышечная лимфодиссекция, лимфосцинтиграфия.

The paper describes modern methods for imaging of lymphatic vessels and glands, considers anatomy of the lymphatic system of breast and upper limb from the viewpoint of general ways of lymph drainage of these organs, and concerns the issue of imaging of lymph glands for diagnostics and prevention of upper limb lymphedema under conditions of axillary lymph node dissection.

Keywords: lymphatic system, imaging, lymphosomas, anatomy, lymphedema, upper limb, axillary lymph node dissection, lymphoscintigraphy.

УДК 616.42-073.7-02:618.19-006.6
doi 10.17223/1814147/66/05

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

В конце XVII в. Антон Нук (Anton Nuck, 1650–1692) разработал метод инъекции лимфатических сосудов ртутью, что послужило в XVIII в. основой для дальнейшего изучения анатомии лимфатической системы человека [1–3]. Благодаря этому методу, большой вклад в изучение анатомии лимфатических узлов и грудного лимфатического протока человека внес анатом Сиенского университета Паоло Масканьи (Paolo Mascagni, 1755–1815) [4].

Через 100 лет после П. Масканьи французский анатом Констант Саппей (Constant Sappey, 1810–1896), используя «ртутный» метод, получил точную визуализацию поверхностных лимфатических сосудов всего тела человека и выявил отдельные регионы (верхняя и нижняя половина

тела, правая и левая стороны), от которых идет отток лимфы. Он же разделил лимфодренаж от поверхностных тканей человека линиями [5], которые носят название «линии Саппея». В конце XVIII в. использование ртути для контрастирования лимфатической системы было запрещено в связи с высокой токсичностью паров этого металла. Пары ртути поражают центральную нервную систему, при этом организмом поглощается и накапливается до 80% испарений, что неизбежно приводит к острому или хроническому отравлению. При остром отравлении возможен летальный исход, поэтому на смену «ртутному» методу в 1896 г. пришел метод Героты (D. Gerota), при котором ртуть заменили масляной краской синего цвета (берлинская лазурь). Недостаток нового метода заключался в том, что масса Героты проходила лишь на небольшие расстояния от места инъекции и не позволяла полностью визуализировать лимфатическое русло [6].

Но ученые не ограничились окрашиванием лимфатических сосудов. L.R. Braithwaite случайно выявил окрашенную в черный цвет под воздействием воспалительного процесса цепочку лимфатических узлов в области аппендикса и в области большой кривизны желудка. Воодушевленный этими фактами доктор J. Weinberg сообщил о разработанной им технологии окрашивания (картирования) лимфатических узлов синим красителем (pontamine sky blue или direct blue 1) у больных раком желудка [7]. В 1952 г. J.B. Kinmonth разработал и внедрил в клиническую практику метод лимфангиографии (лимфографии) для визуализации лимфатических коллекторов маслянистыми рентгеноконтрастными препаратами (липиодол, неогидрин и этиодол), которые вводили подкожно [8]. Однако маслянистые жидкости сжигали эндотелий лимфатических сосудов, что приводило к их облитерации. В 1953 г. A. Sherman и M. Ter-Pogossian разработали метод визуализации лимфатических сосудов с использованием радиоизотопа (радиоактивный коллоид Au^{168}) [9]. Позднее в практику был внедрен технеций $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Принцип этого метода оказался простым, исследование стало рутинным и получило название «непрямой лимфосцинтиграфии».

Цель исследования: описание современного состояния клинических методов визуализации лимфодренажа при раке молочной железы (РМЖ) различной локализации.

В работе предполагалось акцентировать внимание на следующих ключевых моментах:

- 1) описать современную технологию картирования и биопсии сторожевого лимфатического узла, как новый сдвиг парадигмы в хирургическом лечении РМЖ;
- 2) показать современное представление о лимфодренаже от молочной железы и верхней конечности с позиции процедуры картирования;
- 3) обсудить риски, связанные с метастазированием в лимфатические узлы, отвечающие за лимфодренаж от верхней конечности, и вопрос возможного кроссовера в подмышечной области;
- 4) обсудить альтернативу профилактики развития вторичной лимфедемы при невозможности сохранения лимфодренажа от верхней конечности.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ КАРТИРОВАНИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА

Сторожевым лимфатическим узлом чаще всего является первый узел в лимфатическом бассейне, через него происходит лимфодренаж из анатомического региона.

H. Suami и соавт. предложили теорию лимфосомов, согласно которой лимфосом – это очерченная область кожи или мягких тканей (эпифасциального урона), лимфодренаж от которой осуществляется в один лимфатический узел или группу узлов в одном и том же лимфатическом бассейне [12].

В настоящее время оценка возможного метастазирования в подмышечные лимфатические узлы относится к самым важным прогностическим критериям при РМЖ, поэтому биопсия сторожевого лимфатического узла стала стандартом перед проведением лимфодиссекции подмышечных лимфатических узлов [13–15].

Современная хирургия РМЖ основана на индивидуальном подходе. Это уже третий пересмотр парадигмы хирургического лечения данной патологии. Первый заключался в переходе от радикальной расширенной мастэктомии к модифицированной, при которой сохраняли большую и малую грудные мышцы. Второй пересмотр парадигмы хирургического лечения относился к переходу от радикальной мастэктомии к органосохранным операциям (секторальная резекция). Однако эти два витка развития не привели к увеличению продолжительности жизни пациенток и не позволили избежать развития ятрогенной (вторичной) лимфедемы верхней конечности. Лишь процедура биопсии сторожевого лимфатического узла может дать полноценное представление о путях лимфооттока от опухоли груди и позволит в ряде случаев сохранить лимфодренаж от верхней конечности.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ЛИМФОДРЕНАЖЕ ОТ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ С ПОЗИЦИИ ПРОЦЕДУРЫ КАРТИРОВАНИЯ

Картирование (mapping), предложенное D. Morton в 1992 г. как метод диагностики сторожевых лимфатических узлов при РМЖ до сих пор не имеет универсальной технологии исполнения, поскольку используются различные маркеры и места их введения: от радиофармпрепаратов до различных флюоресцирующих и нефлюоресцирующих красителей. Одни исследователи вводили препараты субдермально, другие внутривожно; эти препараты инъецировали субареоларно, периареоларно, претуморально, интратуморально [16–25]. Биопсия сторожевого лимфатического узла успешна в большинстве случаев, не зависимо от места введения препарата, однако встречаются факты неуспешной диагностики, например, при случайном введении препарата в полость серомы [13]. Существует два абсолютных противопоказания для проведения биопсии

сторожевого лимфатического узла: воспалительные заболевания молочной железы и наличие клинических признаков поражения подмышечных лимфатических узлов [26].

В настоящее время в качестве радиоактивной метки обычно используют радиоактивный техний ^{99m}Tc . В качестве красителей применяют лимфазурин синий, изофлюоран синий, метиленовый синий, индоцианин зеленый (indocyanine green – ICG) и индокармин [27]. Каждый из этих агентов имеет свои преимущества и недостатки. Введение радиоизотопов предполагает наличие специально оборудованного помещения; приводит, как правило, к получению определенной лучевой нагрузки и в большинстве случаев является дорогостоящим методом. Введение ряда контрастов, таких как лимфазурин, изофлюоран и метиленовый синий, может приводить к появлению долговременной татуировки, чего не происходит при использовании ICG, который, благодаря своим флуоресцирующим свойствам, вводится в меньшей концентрации, поэтому метод лимфосцинтиграфии (с использованием ICG) уникален по своей способности визуализации лимфодренажа от молочной железы [27]. Ряд авторов отмечают, что применение лимфазурина синего следует избегать из-за возможного тератогенного воздействия, поэтому при биопсии сторожевых лимфатических узлов эта группа исследователей используют только радиоактивные препараты [13]. Противники методики лимфосцинтиграфии утверждают, что этот метод дает гораздо чаще ложноотрицательные результаты, чем использование радиофармпрепаратов: вероятность идентификации лимфатических узлов при проведении картирования лимфоузлов от верхней конечности при использовании радиоизотопов составила 91–100% [28, 29], тогда как при применении флуоресцентных красителей – 88–93% [30, 31].

ЛИМФООТТОК ОТ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Классическое исследование P.S. Sappey [5] выделяет два вида лимфодренажа от молочной железы – поверхностные лимфатические сосуды, осуществляющие дренаж от кожи и тканей над молочной железой, и глубокие лимфатические сосуды, дренирующие саму молочную железу [5, 32].

Н. Suami и соавт. (2008) установили, что поверхностная лимфатическая система молочной железы представлена многочисленными коллекторами, которые сливаются в один лимфатический узел, расположенный в подмышечной впадине около латерального края малой грудной мышцы. В ряде случаев исследователями был

выявлен еще один сторожевой лимфатический узел, в который осуществляется лимфоотток от поверхностной лимфатической системы части молочной железы [33].

При микроскопической диссекции ареолярного региона была выявлена плотная сеть лимфатических капилляров и преколлекторов в коже. В области груди большинство лимфоузлов проходит между кожей и тканью железы, часть лимфоузлов – между малой и большой грудными мышцами. После прохождения через ткани груди все коллекторы идут к лимфоузлам в подмышечной ямке [33].

Внутренние лимфатические сосуды молочной железы направлены вдоль внутренней грудной артерии и вены к париетальной плевре. По ходу этих сосудов расположены лимфатические узлы, находящиеся в межреберных промежутках. Исследователи не обнаружили связи между поверхностными лимфатическими коллекторами и лимфатическими коллекторами, проходящими вдоль перфорирующих артерий [33].

Лимфодренаж от поверхностных лимфатических сосудов идет сразу к подмышечным лимфатическим узлам, а от глубоких лимфатических сосудов – проходит через промежуточные лимфатические узлы, прежде чем достигнуть подмышечных лимфатических узлов [34]. Выделяют два потенциальных пути лимфодренажа: один – от паренхимы молочной железы напрямую к подмышечным лимфатическим узлам, другой – от паренхимы к субареолярной зоне, а затем к подмышечным лимфатическим узлам [35]. Это имеет огромное значение для обоснования места инъекции красящего вещества с целью идентификации сторожевого лимфатического узла при РМЖ. Внутрикожная инъекция редко демонстрирует внутренние лимфатические узлы (подмышечные и внутригрудные) [17, 21, 25].

Клинические исследования показали, что для точного лимфатического картирования необходимо претуморальное введение контраста. Ложноотрицательные результаты при идентификации сторожевого лимфатического узла можно получить при введении контраста только в субареолярное лимфатическое сплетение груди [33]. Поэтому встречается методика биопсии сторожевых лимфатических узлов после предварительного введения красящих и радиоизотопных веществ претуморально и субареолярно. Было показано, что при претуморальном введении контраста частота ложноотрицательных результатов составила 7,8%, а при субареолярном введении – 13,7%. Однако, несмотря на более высокую частоту ложноотрицательных результатов при субареолярном введении контраста, ряд исследований показали большую частоту выявления сторожевого лимфатического узла при

этом методе, чем при претуморальном введении. Данный факт объясняется тем, что область вокруг ареолы богата лимфатическими сосудами [36–39]. Наряду с этим, в других исследованиях при двойном картировании лимфатических узлов с введением синего и зеленого контрастов претуморально и субареолярно была установлена большая частота выявления сторожевых лимфатических узлов при претуморальном введении контраста [1]. Многочисленные исследования и различные комбинации препаратов и мест их введения показали уменьшение частоты ложноотрицательных результатов только при одновременном введении радиоизотопа и контрастов претуморально и субареолярно [35, 41–42]. Достоверность такой процедуры достигает 96–100% против процедуры с применением одного из идентификаторов, точность при которой составляет 86–90%. Таким образом, при картировании сторожевого лимфатического узла необходимо использовать два контрастирующих агента. Однако исследователи пришли к выводу, что последняя комбинация является более дорогостоящей, невозможной для применения у беременных женщин, и приводит к дополнительной лучевой нагрузке на организм обследуемого [40]. Также установлено, что чаще всего ложноотрицательные результаты были получены при латеральном расположении опухоли [40].

ЛИМФООТТОК ОТ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Экспериментальные исследования Н. Suami и соавт. показали, что лимфодренаж от верхней конечности в норме осуществляется по системе глубоких лимфатических сосудов (от глубокой фасции и надкостницы) к центральной группе подмышечных лимфатических узлов и по системе поверхностных лимфатических сосудов (от мягких тканей над глубокой фасцией), представленной двумя лимфосомами. Один из лимфосомов – доминирующий, осуществляющий лимфодренаж с медиальной поверхности верхней конечности в латеральные подмышечные лимфатические узлы (доминирующие), а затем в подключичные. Другой лимфосом – коллатеральный, осуществляет лимфодренаж от заднелатеральной поверхности плеча к дельто-пекторальному лимфатическому узлу, а затем в надключичные лимфатические узлы. Связи между поверхностной и глубокой лимфатическими системами при нормальной лимфодренажной функции не выявлено (рис. 1) [43].

Несмотря на то, что подмышечная лимфодиссекция входит в стандарт оперативного лечения при РМЖ, частота развития лимфедемы верхней конечности после этой процедуры, по

данным разных источников литературы, варьирует от 7 до 77% [44–51]. Однако в публикациях G.H. Sakorafas и соавт. [52] и L.G. Wilke и соавт. [53] отмечается, что выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла на предмет наличия или отсутствия в нем раковых клеток и последующее его удаление статистически значимо приводит к меньшей частоте вторичной лимфедемы верхней конечности в сравнении с последствиями расширенной диссекции подмышечных лимфатических узлов. Поэтому биопсия сторожевого лимфатического узла в настоящее время может стать альтернативой подмышечной лимфодиссекции, однако и при ее проведении в 7% случаев развивается лимфедема верхней конечности [52, 53].

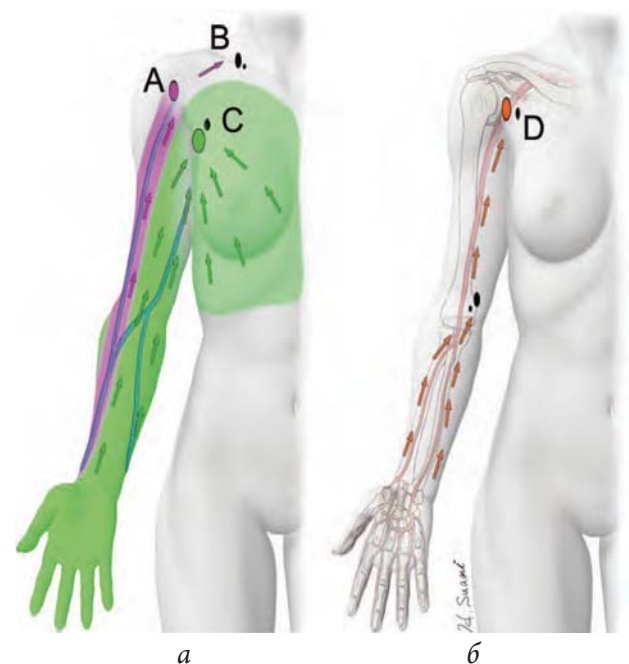


Рис. 1. Схема лимфодренажа от верхней конечности: а – поверхностная лимфатическая система: зеленая разметка показывает лимфодренаж по основному лимфосому в латеральные подмышечные лимфатические узлы (доминирующие); фиолетовая разметка – лимфодренаж по дополнительному лимфосому в дельто-пекторальный лимфатический узел, а затем в надключичный лимфатический узел; б – глубокая лимфатическая система, сосуды которой идут вдоль магистральных артериальных стволов и впадают в центральную группу подмышечных лимфатических узлов [43]

Поскольку биопсия сторожевого лимфатического узла и аксиллярная лимфодиссекция при мастэктомии по поводу РМЖ не позволяют полностью устранить риск возникновения лимфедемы верхней конечности, впервые в 2007 г. была опубликована концепция обратного картирования подмышечных лимфатических узлов (Reverse lymphatic mapping, RLM), которая

позволяет первоначально выявить пути лимфодренажа от верхней конечности [29, 32, 54].

М. Noguchi в 2010 г. описал технику картирования лимфодренажа от области молочной железы с одновременным использованием радиоизотопа (технеций) и красителя патентованного синего, а от верхней конечности – с использованием ICG (рис. 2), полагаясь на то, что лимфодренаж от верхней конечности не связан с лимфоузлами, в которые первично происходит метастазирование от опухоли при РМЖ. Концепция основана на том, чтобы первоначально изучить лимфодренаж от верхней конечности, а затем осуществить лимфодиссекцию подмышечных лимфатических узлов с сохранением лимфодренажа от верхней конечности [32].

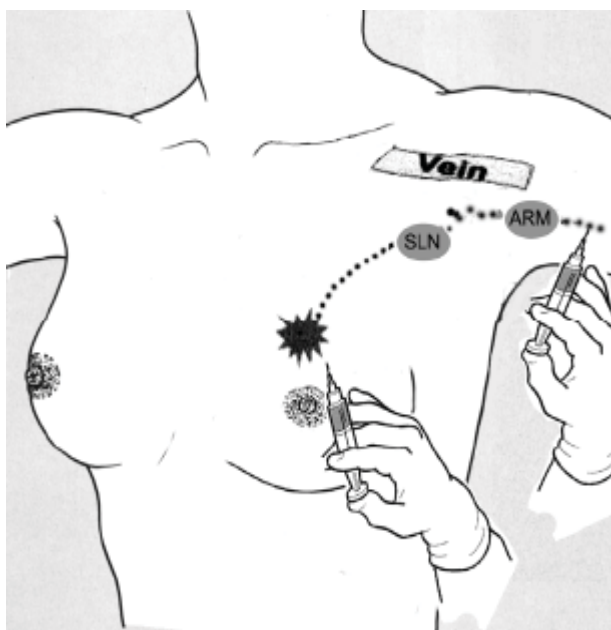


Рис. 2. Техника обратного картирования подмышечных лимфатических узлов, отвечающих за лимфодренаж от верхней конечности [32]

Лимфатические узлы, осуществляющие лимфодренаж от верхней конечности, расположены по-разному относительно сторожевого лимфатического узла и, как правило, глубже последнего. В связи с этим обстоятельством биопсия сторожевого лимфатического узла приводит к развитию лимфедемы значительно реже, чем аксиллярная лимфодиссекция [55]. Лимфатические узлы, отвечающие за лимфодренаж от верхней конечности, в большинстве случаев расположены выше второго межреберно-плечевого нерва, поэтому нижняя аксиллярная лимфодиссекция является безопасной и не приводит к возникновению лимфедемы [56]. Тем не менее, сторожевой лимфатический узел от молочной железы часто расположен выше второго межреберно-плечевого нерва, что предполагает необходимость проведения картирования.

РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ, ОТВЕЧАЮЩИЕ ЗА ЛИМФОДРЕНАЖ ОТ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ, И ВОЗМОЖНЫЙ КРОССОВЕР В ПОДМЫШЕЧНОЙ ОБЛАСТИ

Результаты ряда исследований показали, что существует предел «неперекрывтия» между лимфодренажом от верхней конечности и от молочной железы. Метастатическое поражение лимфатических узлов, отвечающих за лимфодренаж от верхней конечности, по данным разных авторов, составляет от 11 до 44% и может быть связано с двумя обстоятельствами: 1) прогрессированием метастатического поражения лимфатических узлов подмышечной впадины, что неизбежно приводит к поражению лимфоузлов, отвечающих за лимфодренаж от верхней конечности [30–32, 57–61]; 2) центральным расположением лимфоузлов от верхней конечности [28, 30, 58, 62]. В этом случае происходит кроссовер, т.е. сторожевой лимфатический узел является лимфоузлом, отвечающим за лимфодренаж и от верхней конечности, и от груди [31, 32, 59–61]. Частота данного процесса, по оценкам разных авторов, варьирует от 2 до 20% [30, 31, 58].

Таким образом, современные представления о лимфодренаже указывают на связь лимфатической системы верхней конечности и груди (рис. 3, 4) [34, 63]. Это подтверждается работой М. Noguchi, который, разрабатывая концепцию картирования лимфодренажа от верхней конечности, заметил, что даже частичная диссекция подмышечных лимфатических узлов (уровень I и II) приводит к развитию лимфедемы верхней конечности в 2,5–5,0% случаев [32].

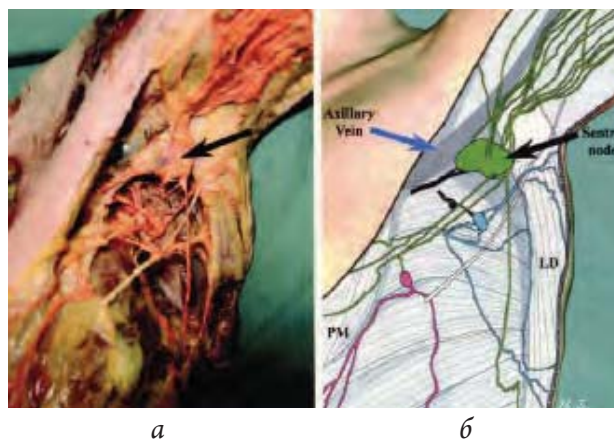


Рис. 3. Лимфатическая анатомия левой подмышечной области: а – анатомический препарат; б – схематическое изображение этой зоны. Черная стрелка указывает на сторожевой лимфатический узел, имеющий связь с лимфодренажом от груди и от верхней конечности [63]



Рис. 4. Лимфооток от различных участков верхней конечности и груди: подмышечный лимфатический узел – зеленый и фиолетовый; подключичный – оранжевый; наружный узел молочной железы – малиновый; узлы в области лопатки – голубой, желтый и коричневый. К сторожевому лимфоузлу зеленого цвета осуществляется лимфодренаж от большей области верхней конечности и груди [63]

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЫ ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ЛИМФОДРЕНАЖА ОТ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Поскольку сохранение лимфатических узлов, отвечающих за лимфодренаж от верхней конечности, возможно лишь в 47% случаев [29], достойной альтернативой в данном случае может стать выполнение лимфо-венозного шунтирования. Так, F. Casabona и соавт. в своих исследованиях при визуализации лимфодренажа от верхней конечности и груди с идентификацией сторожевого лимфатического узла и лимфоузлов от верхней конечности показали, что в ряде случаев происходит окрашивание лимфатических коллекторов верхней конечности, идущих к сторожевому лимфатическому узлу (рис. 5). При этом сохранение лимфодренажа от верхней конечности становится невозможным [55, 64, 65]. В таких

случаях лимфатические коллекторы погружаются в просвет ветви подмышечной вены с наложением телескопического шва «конец-в-бок» нитью «нейлон 8/0» (рис. 6) [64].

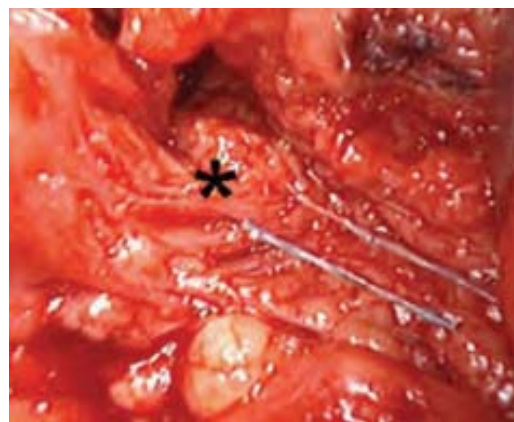


Рис. 5. Окрашенные в синий цвет (патент синий) лимфатические коллекторы от верхней конечности, идущие к сторожевому лимфатическому узлу

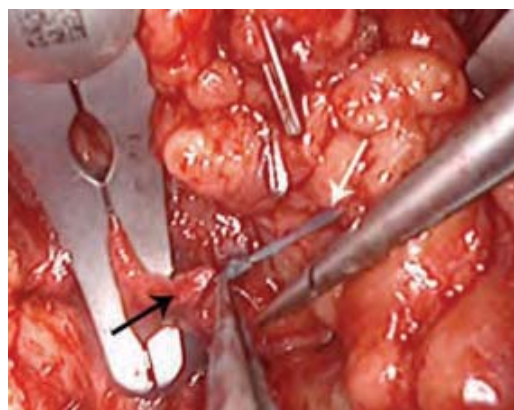


Рис. 6. Погружение окрашенного лимфатического коллектора в просвет ветви подмышечной вены (показано стрелкой) [64]

Данная технология предполагает создание лимфодренажа между одним-двумя лимфатическими коллекторами и ветвью подмышечной вены, в которую погружаются эти коллекторы (рис. 7).

Еще одним методом профилактики и лечения вторичной лимфедемы верхней конечности является пересадка паховых лимфатических узлов в подмышечную область. Данный метод, при котором производится забор пахового лимфатического лоскута, предполагает использование техники картирования. В этом случае процедура обратного лимфатического мэппинга (RLM) позволяет сохранить адекватный лимфодренаж от нижней конечности [66]. Суть технологии обратного лимфатического мэппинга заключается в одновременном введении индоцианина зеленого в зону, близкую к зоне забора пахового лимфатического лоскута, и технеция ^{99m}Tc в дистальные отделы конечности (область второго межпальцевого промежутка).

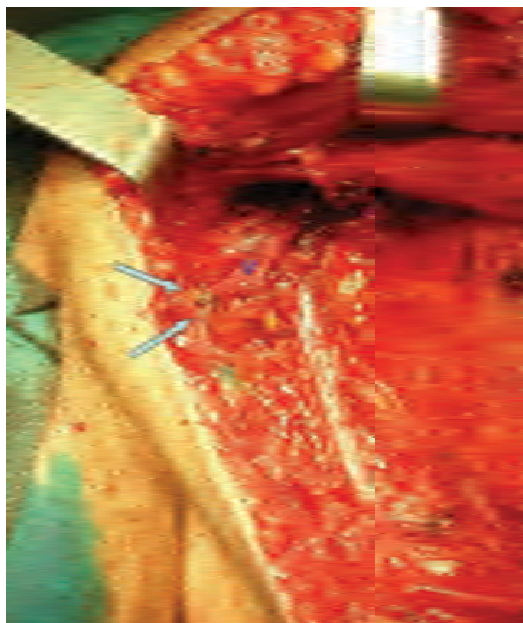


Рис. 7. Несколько лимфо-венозных анастомозов в подмышечной ямке, выполняемых между лимфатическими сосудами и ветвью подмышечной вены (показано стрелками) [65]



Рис. 8. Применение RLM при заборе пахового лимфатического узла [66]



Рис. 9. Применение RLM при заборе подмышечного лимфатического лоскута [66]

Интраоперационно используется гамма-проба (обнаружение следов технеция ^{99m}Tc) для определения локализации тех групп лимфоузлов, которых следует избегать при заборе лоскута. Одновременно с этим выполняется инфракрасная флуоресцентная лимфангиография (с помощью флуоресцентных ангиографов, например, SPY Imagen System (Novadaq Technologies Inc., Канада)) для определения сторожевых лимфоузлов, содержащих индоцианин зеленый. В результате появляется возможность с помощью методов флуоресцентной лимфангиографии и сцинтиграфии определить границу между лимфатическими узлами донорской зоны и лимфоузлами, дренирующими конечность (рис. 8) [66].

Подобная техника используется и при заборе подмышечных лимфатических лоскутов с целью их дальнейшей пересадки в паховую область при лимфедеме нижней конечности (рис. 9).

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОСРЕДСТВОМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АППАРАТА С ДВУХКАНАЛЬНЫМ РЕЖИМОМ И С ОДНОВРЕМЕННЫМ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУХ КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ

До настоящего времени картирование лимфатических узлов от разных лимфосомов осуществлялось с использованием флуоресцентных красителей в сочетании с радиофармпрепаратом. Только при картировании лимфатических узлов от одной и той же зоны (в случае поиска сторожевого лимфатического узла) ряд исследователей применяли одновременно два контрастных вещества (индигокармин и индоцианин зеленый), вводя их перитуморально и субареолярно [40].

Использование двух контрастных веществ может быть более перспективным, чем применение одного контрастного вещества (флюоресцента) и одного радиофармпрепарата, так как позволит применять данный метод для дифференцировки лимфодренажа от двух рядом расположенных анатомических зон у категории больных, которым противопоказана лучевая нагрузка (беременные, женщины в период лактации). Кроме того, технология с использованием двух контрастов (флюоресцентов) не потребует специального помещения и оборудования, а правильный подбор контрастов позволит избежать развития осложнений и снизить высокую стоимость исследования.

В настоящее время из всех присутствующих на рынке контрастных флюоресцирующих веществ наибольшей популярностью пользуется ICG, поскольку данное вещество в силу своей флюоресценции вводится в небольшой концентрации и не приводит к возникновению долговременной татуировки.

Вторым веществом, которое с успехом могло бы применяться в сочетании с ICG, стал лимфазурин (США). Однако его высокая стоимость привела в 2001 г. к необходимости поиска альтернативы данному красителю. Стали рассматривать вопрос об использовании только одного радиофармпрепарата, что снижало эффективность поиска сторожевого лимфатического узла. Возвращаться к рутинной аксиллярной лимфодиссекции онкологам не хотелось, так как это привело бы к увеличению процента развития лимфедемы верхней конечности. Нежелание вернуться к рутинной лимфодиссекции заставило онкологов США в качестве альтернативы лимфазурина рассмотреть возможность применения метиленового синего, который в сравнении с лимфазурином имеет более низкую молекулярную массу, что теоретически позволяет получить лучший доступ этого красителя к лимфатическим сосудам [67]. Еще одним преимуществом данного препарата является его дешевизна в сравнении с лимфазурином. Проведенное исследование по применению двух красителей показало, что метиленовый синий имел большую скорость распространения по сравнению с лимфазурином.

В 2006 г. было показано, что для биопсии сторожевого лимфатического узла достаточно использование одного метиленового синего без радиоколлоида, вводимого перитуморально [63]. Наиболее серьезным осложнением при введении метиленового синего авторы считают развитие некроза кожи, поэтому внутрикожные инъекции данного препарата противопоказаны. В этом случае рекомендуются глубокие подкожные инъекции, медленное введение при неболь-

шом давлении. Разбавление вещества позволяет снизить риск развития долговременной татуировки.

Таким образом, метиленовый синий может быть использован для диагностики сторожевого лимфатического узла груди в связи с его широкой доступностью, низкой стоимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов при исключении внутрикожной инъекции (профиль безопасности данного вещества доказан его 40-летним использованием в медицине; кроме того, этот препарат имеет сертификат FDA). По-нашему мнению, в качестве альтернативы радиоизотопу можно использовать метиленовый синий в сочетании с ICG для одновременного картирования сторожевого лимфатического узла при РМЖ и лимфодренажа от верхней конечности. Эта комбинация веществ была выбрана нами с учетом того, что одновременное использование этих препаратов прошло клиническое испытание в кардиохирургии и в хирургии желчных путей; вещества имеют спектры, которые не перекрываются и способны давать изображения при использовании двухканальных режимов; оба препарата имеют сертификат FDA [53, 68, 69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Картирование подмышечных лимфоузлов и биопсия сторожевых лимфоузлов при раке молочной железы необходимы для определения тактики лечения и объемов лимфодиссекции. Одновременная оценка лимфодренажа от молочной железы и верхней конечности позволяет оценить вероятность развития ятрогенной лимфедемы, установить наличие пораженных метастазами лимфоузлов, и, по возможности, сохранить лимфодренаж от верхней конечности. Это возможно при проведении лимфосцинтиграфии на аппарате с двухканальным режимом и с одновременным использованием двух контрастных веществ, имеющих сертификат FDA (индоцианина зеленого и метиленового синего). Исследование безопасно, поскольку не несет лучевую нагрузку, требует минимальных временных затрат и может быть проведено интраоперационно врачами-онкологами, так как не требует специальных навыков. Выше описанные преимущества метода позволяют сделать его скрининговым.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках соглашения № 14.579.21.0146 (уникальный идентификатор RFMEFI-57917-X0146).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cruikshank W. The anatomy of the absorbing vessels of the human body. 1786; G. Nicol.
2. Loukas M., Bellary S.S., Kuklinski M., Ferraiola J., Yadav A., Shoja M.M., ... & Tubbs R.S.. The lymphatic system: a historical perspective. *Clinical Anatomy*. 2011; 24(7): 807–816.
3. Mascagni P., Santi C. Vasa lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia. Auctore Paulo Mascagni in Regio Senarum Lyceo publico anatomes professore. Ex typographia Pazzini Carli. 1787.
4. Di Matteo B., Tarabella V., Filardo G., Viganò A., Tomba P., Kon E., Marcacci M. Art in science: Giovanni Paolo Mascagni and the art of anatomy. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2015; 473(3): 783–788.
5. Sappey P.C. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques consideres chez l'homme et les vertebres. Paris A. 1885.
6. Gerota D. Zur technik der lymphgefassinjektion. *Anat Anz*. 1896; 12:216.
7. Sato K., Shigenaga R., Ueda S., Shigekawa T., Krag D.N. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2007; 96(4): 322–329.
8. Kinmonth J.B. Lymphangiography in man; a method of outlining lymphatic trunks at operation. *Clinical Science*. 1952; 11(1): 13–20.
9. Sherman A.I., Ter-Pogossian M. Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer*. 1953; 6(6): 1238–1240.
10. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977; 39(2): 456–466.
11. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., ... Cochran A.J. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of Surgery*. 1992; 127(4): 392–399.
12. Suami H., Yamashita S., Soto-Miranda M.A., Chang D.W. Lymphatic territories (lymphosomes) in a canine: an animal model for investigation of postoperative lymphatic alterations. *PLoS One*. 2013; 8(7), e69222.
13. Chatterjee A., Serniak N., Czerniecki B.J. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A work in progress. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*. 2015; 21(1): 7.
14. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R., Benson III, A.B., Bodurka D.C., Burstein H.J., ... Hayman J.A. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(30): 7703–7720.
15. McMasters K.M., Tuttle T.M., Carlson D.J., Brown C.M., Noyes R.D., Glaser R.L., ... Cerrito P.B. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18(13): 2560–2566.
16. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of Surgery*. 1994; 220(3): 391.
17. Borgstein P.J., Meijer S., Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymphnode in breast cancer. *The Lancet*. 1997; 349(9066): 1668–1669.
18. Kern K.A. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999; 189(6): 539–545.
19. Klimberg V.S., Rubio I.T., Henry R., Cowan C., Colvert M., Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Annals of Surgery*. 1999; 229(6): 860.
20. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.E. A. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical Oncology*. 1993; 2(6), 335–340.
21. Linehan D.C., Hill A.D., Akhurst T., Yeung H., Yeh S.D., Tran K.N., ... Cody H.S. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Annals of Surgical Oncology*. 1999; 6(5): 450–454.
22. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2002; 89(1): 21–34.
23. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy as an alternative to routine axillary lymph node dissection in breast cancer patients. *Journal of surgical oncology*. 2001; 76(2): 144–156.
24. Noguchi M., Tsugawa K., Miwa K., Yokoyama K., Nakajima K.I., Michigishi T., ... Taniya T. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer using blue dye with or without isotope localization. *Breast Cancer*. 2000; 7(4): 287–296.
25. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V., Viale G., Zurrida S., Bedoni M., ... Sacchini V. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *The Lancet*. 1997; 349(9069): 1864–1867.
26. Krontiras H., Bland K.I. When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? *Surgical Oncology*. 2003. 12(3): 207–210.

27. Uren R.F., Howman-Giles R.B., Thompson J.F., Malouf D., Ramsey-Stewart G., Niesche F.W., Renwick S.B. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 1995; 36(10): 1775–1780.
28. Britton T.B., Solanki C.K., Pinder S.E., Mortimer P.S., Peters A.M., Purushotham A.D. Lymphatic drainage pathways of the breast and the upper limb. *Nuclear Medicine Communications*. 2009; 30(6): 427–430.
29. Nos C., Lesieur B., Clough K.B., Lecuru F. Blue dye injection in the arm in order to conserve the lymphatic drainage of the arm in breast cancer patients requiring an axillary dissection. *Annals of Surgical Oncology*. 2007; 14(9): 2490–2496.
30. Noguchi M., Yokoi M., Nakano Y. Axillary reverse mapping with indocyanine fluorescence imaging in patients with breast cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2010; 101(3): 217–221.
31. Yokoi M., Noguchi M., Nakano Y., Ohno Y., Kosaka T. Axillary reverse mapping using fluorescence imaging system in breast cancer. *J. Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 119: 529–535.
32. Noguchi M. Axillary reverse mapping for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010; 119(3): 529–535.
33. Suami H., Pan W.R., Mann G.B., Taylor G.I. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Annals of Surgical Oncology*. 2008; 15(3): 863–871.
34. Suami H., Pan W.R., Taylor G.I. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007; 120(4): 982–991.
35. Noguchi M., Inokuchi M., Zen Y. Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Journal of Surgical Oncology*. 2009; 100(2): 100–105.
36. D'Eredita G., Ferrarese F., Cecere V., Massa S.T., de Carne F., Fabiano G. Subareolar injection may be more accurate than other techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2003; 10(8): 942–947.
37. Shimazu K., Tamaki Y., Taguchi T., Takamura Y., Noguchi S. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surgery*. 2002; 131(3): 277–286.
38. Smith L.F., Cross M.J., Klimberg V.S. Subareolar injection is a better technique for sentinel lymph node biopsy. *The American Journal of Surgery*. 2000; 180(6): 434–438.
39. Tuttle T.M., Colbert M., Christensen R., Ose K.J., Jones T., Wetherille R., ... McMasters K.M. Subareolar injection of ^{99m}Tc facilitates sentinel lymph node identification. *Annals of Surgical Oncology*. 2002; 9(1): 77–81.
40. Anan K., Mitsuyama S., Kuga H., Saimura M., Tanabe Y., Suehara N., ... & Ihara T. Double mapping with subareolar blue dye and peritumoral green dye injections decreases the false-negative rate of dye-only sentinel node biopsy for early breast cancer: 2-site injection is more accurate than 1-site injection. *Surgery*. 2006; 139(5): 624–629.
41. Cody H.S., Fey J., Akhurst T., Fazzari M., Mazumdar M., Yeung H., Borgen P.I. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Annals of Surgical Oncology*. 2001; 8(1): 13–19.
42. Hung W.K., Chan C.M., Ying M., Chong S.F., Mak K.L., Yip A.W.C. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2005; 92(12): 1494–1497.
43. Suami H., Shin D., Chang D.W. Mapping of lymphosomes in the canine forelimb: comparative anatomy between canines and humans. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2012; 129(3): 612–620.
44. Blanchard D.K., Donohue J.H., Reynolds C., Grant C.S. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Archives of Surgery*. 2003; 138(5): 482–488.
45. Haid A., Köberle-Wührer R., Knauer M., Burtscher J., Fritzsche H., Peschina W., ... & Zimmermann G. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2002; 73(1): 31–36.
46. Leidenius M., Leivonen M., Vironen J., Von Smitten K. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *Journal of Surgical Oncology*. 2005; 92(1): 23–31.
47. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M., Goyal A., Newcombe R.G., Dixon J.M., ... England D. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006; 98(9): 599–609.
48. Rönkä R., Von Smitten K., Tasmuth T., Leidenius M. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *The Breast*. 2005; 14(1): 28–36.

49. Schijven M.P., Vingerhoets A.J.J.M., Rutten H.J.T., Nieuwenhuijzen G.A.P., Roumen R.M.H., Van Bussel M.E., Voogd A.C. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *European Journal of Surgical Oncology*. 2003; 29(4): 341–350.
50. Schrenk P., Rieger R., Shamiyeh A., Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2000; 88(3): 608–614.
51. Swenson K.K., Nissen M.J., Ceronsky C., Swenson L., Lee M.W., Tuttle T.M. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2002; 9(8): 745–753.
52. Sakorafas G.H., Peros G., Cataliotti L., Vlastos G. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surgical Oncology*. 2006; 15(3): 153–165.
53. Wilke L.G., McCall L.M., Posther K.E., Whitworth P.W., Reintgen D.S., Leitch A.M., ... Herndon J.E. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Annals of Surgical Oncology*. 2006; 13(4): 491–500.
54. Thompson M., Korourian S., Henry-Tillman R., Adkins L., Mumford S., Westbrook K.C., Klimberg V.S. Axillary reverse mapping (ARM): a new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Annals of Surgical Oncology*. 2007; 14(6): 1890.
55. Casabona F., Bogliolo S., Menada M.V., Sala P., Villa G., Ferrero S. Feasibility of axillary reverse mapping during sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2009; 16(9): 2459.
56. Kodama H., Mise K., Kan N. Lower axillary dissection for early breast cancer. *J. Jap. Surg. Assoc.* 2010; 71(12): 3031–3038.
57. Bedrosian I., Babiera G.V., Mittendorf E.A., Kuerer H.M., Pantoja L., Hunt K.K., Meric-Bernstam F. A phase I study to assess the feasibility and oncologic safety of axillary reverse mapping in breast cancer patients. *Cancer*. 2010; 116(11): 2543–2548.
58. Kang S., Choi J., Jeon Y., Lee S., Bae Y. Preservation of lymphatic drainage from arm in breast cancer surgery: is it safe? 2009.
59. Nos C., Kaufmann G., Clough K.B., Collignon M.A., Zerbib E., Cusumano P., Lecuru F. Combined axillary reverse mapping (ARM) technique for breast cancer patients requiring axillary dissection. *Annals of Surgical Oncology*. 2008; 15(9): 2550–2555.
60. Ponzzone R., Cont N.T., Maggiorotto F., Cassina E., Mininanni P., Biglia N., Sismondi P. Extensive nodal disease may impair axillary reverse mapping in patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(33): 5547.
61. Suami H., Taylor G.I., Pan W.R. The lymphatic territories of the upper limb: anatomical study and clinical implications. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007; 119(6): 1813–1822.
62. Boneti C. et al. Scientific Impact Award: axillary reverse mapping (ARM) to identify and protect lymphatics draining the arm during axillary lymphadenectomy. *The American Journal of Surgery*. 2009; 198(4): 482–487.
63. Suami H., O'Neill J.K., Pan W.R., Taylor G.I. Superficial lymphatic system of the upper torso: preliminary radiographic results in human cadavers. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008; 121(4): 1231–1239.
64. Casabona F., Bogliolo S., Ferrero S., Boccardo F., Campisi C. Axillary reverse mapping in breast cancer: A new microsurgical lymphatic–venous procedure in the prevention of arm lymphedema. *Annals of surgical oncology*. 2008; 15(11): 3318–3319.
65. Boccardo F., Casabona F., De Cian F., Friedman D., Villa G., Bogliolo S., Campisi C. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Annals of Surgical Oncology*. 2009; 16(3): 703.
66. Dayan J.H., Dayan E., Smith M.L. Reverse lymphatic mapping: a new technique for maximizing safety in vascularized lymph node transfer. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015; 135(1): 277–285.
67. O'Sullivan M.J., Morrow M., Dirbas F., Scott-Conner C. Breast surgical techniques and interdisciplinary management. *Springer–Verlag New York*. 2011: 495–503.
68. Ashitate Y., Stockdale A., Choi H.S., Laurence R.G., Frangioni J.V. Real-time simultaneous near-infrared fluorescence imaging of bile duct and arterial anatomy. *Journal of Surgical Research*. 2012; 176(1): 7–13.
69. Dip F.D., Ishizawa T., Kokudo N., Rosenthal R. Fluorescence imaging for surgeons. Springer – International Publishing Switzerland. 2015: 360.
70. Tanaka E., Chen F. Y., Flaumenhaft R., Graham G. J., Laurence R. G., & Frangioni J. V. Real-time assessment of cardiac perfusion, coronary angiography, and acute intravascular thrombi using dual-channel near-infrared fluorescence imaging. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009; 138(1): 133–140.

Поступила в редакцию 21.05.2018

Утверждена к печати 05.09.2018

Авторы:

Байтингер Владимир Фёдорович – д-р мед. наук, профессор, президент АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск), профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (г. Красноярск), главный внештатный пластический хирург Департамента здравоохранения Томской области.

Курочкина Оксана Сергеевна – канд. мед. наук, врач-хирург АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск).

Буреев Артём Шамильевич – директор ООО «Диагностика» (г. Томск).

Дикман Екатерина Юрьевна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник ООО «Диагностика» (г. Томск).

Контакты:

Байтингер Владимир Фёдорович

тел.: 8 (3822) 94-05-40

e-mail: baitinger@mail.tomsknet.ru

Conflict of interest

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Source of financing

The study was carried out within the framework of the Agreement No.14.579.21.0146 (Unique Identifier RFMEFI57917X0146).

Information about authors:

Baytinger Vladimir F., Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Microsurgery, Tomsk, Russian Federation; V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Kurochkina Oksana S., Cand. Med. Sci., plastic surgeon, Institute of Microsurgery, Tomsk, Russian Federation.

Bureev Artem Sh., Director of LLC Diagnostics, Tomsk, Russian Federation.

Dikman Ekaterina Yu., Cand. Phys.-Mathem. Sciences, Senior Researcher, Diagnostics LLC, Tomsk, Russian Federation.

Corresponding author:

Baytinger Vladimir F.

Phone: +7 (3822) 94-05-40

e-mail: baitinger@mail.tomsknet.ru