ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ РАДИОНУКЛИДНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФОУЗЛА У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Л.Ю. Абдулова¹, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,2}, Е.А. Николаева¹, Т.В. Захарова¹, М.Е. Билик¹, К.А. Барышников¹

- ¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;
- ² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.

Контакты: Крылов Александр Сергеевич, krilovas@rambler.ru

Реферат

<u>Цель</u>: Определить и сравнить диагностическую эффективность планарной лимфосцинтиграфии, ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ) и интраоперационной детекции с помощью гамма-зонда в поиске сторожевого лимфатического узла (СЛУ) у пациентов с меланомой кожи различной локализации.

Материал и методы: В исследование включены 324 пациента с диагнозом меланомы кожи, проходившие обследование и лечение на базе НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина с 2018 по 2020 гг. Для идентификации СЛУ всем пациентам за сутки до операции проводилась лимфосцинтиграфия с коллоидным радиофармпрепаратом (РФП) Технефит, меченным $^{99\text{m}}$ Тс. Статическая полипозиционная сцинтиграфия (n=324) при необходимости дополнялась ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ зоны интереса (n=259), затем проводилась разметка перманентным маркером на коже пациента. Во время операции проводился дополнительный поиск СЛУ с помощью портативного гама-зонда (n=294). Статус удалённого СЛУ устанавливался в результате планового гистологического исследования, принятого нами в качестве золотого стандарта для определения лимфоидной ткани.

<u>Результаты</u>: При ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ) выявлено на 67 (25,8 %) больше СЛУ в сравнении с планарной сцинтиграфией: 45 из них (22,7 %) — в пределах одного регионарного бассейна, 22 (8,5 %) — в дополнительном бассейне или нетипичном расположении. По данным ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ) у 10 пациентов (3,9 %) визуализированы сторожевые лимфоузлы, не обнаруженные при планарной сцинтиграфии (ложноотрицательные результаты). Большинство ложных результатов картирования СЛУ приходилось на пациентов с меланомой в области головы и шеи. Частота модификации хирургического подхода в общей группе пациентов (259) составила 10,4 %, и 37,9 % у 11 пациентов из группы меланомы головы и шеи (29).

Для планарной сцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ и интраоперационной детекции показатели чувствительности и положительной прогностической ценности (ППЦ) составили 95,6, 100, 100 и 98,7, 97,7, 96,9 % соответственно.

Заключение: Выявление СЛУ с помощью лимфотропного РФП у пациентов с меланомой кожи является надёжным методом, отвечающим современным потребностям навигации при хирургическом вмешательстве для выполнения биопсии. Радионуклидная визуализация с помощью ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ позволяет идентифицировать большее количество лимфоузлов, чем при планарной сцинтиграфии, улучшает их анатомическую локализацию, и снижает частоту ложноотрицательных результатов. Диагностическая эффективность ОФЭКТ/КТ и ОФЭКТ превосходит статическую лимфосцинтиграфию в выявлении СЛУ, ввиду лучшей чувствительности (100 и 95,6 % соответственно) при схожей ППЦ (97,7 и 98,7 % соответственно) метода. Эти преимущества могут привести к коррекции хирургического доступа при выполнении биопсии сторожевого лимфоузла у значительного числа пациентов, особенно при локализации меланомы в области головы и шеи.

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевые лимфоузлы, биопсия, планарная лимфосцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, гамма-зонд

Для цитирования: Абдулова Л.Ю., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Николаева Е.А., Захарова Т.В., Билик М.Е., Барышников К.А. Эффективность методов радионуклидной визуализации сторожевого лимфоузла у пациентов с меланомой кожи. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):37-50.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-37-50

Введение

Гипотеза сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) берет начало с трудов R.M. Cabanas 1977 г., который в своей работе по изучению подходов лечения пациентов с раком полового члена на основании обработки 100 случаев (по данным анатомических срезов, лимфоангиографии и/или микроскопии) предложил существование так называемого «лимфатического центра», который является первичным местом метастазирования опухоли [1]. Впоследствии гипотеза нашла свое подтверждение у множества других исследователей. С течением времени совершенствовалась и методика идентификации СЛУ. Примечательно, что концепция лимфатического картирования не была представлена до конца двадцатого века, когда в 1992 г. Morton D.L. с соавт. применили интраоперационную технику визуализации СЛУ, при которой использовался специальный лимфотропный краситель Isosulfan blue dye. Таким образом было осуществлено картирование — визуальная идентификация лимфатического канала на пути к дренирующему лимфатическому узлу, окрашенному в синий цвет [2].

На сегодняшний день биопсия СЛУ является, несомненно, важным инструментом в определении лечебной и диагностической тактики ведения пациентов с меланомой кожи, обладая признанным статусом в мировой практике — как в отечественных клинических рекомендациях, так и в европейских и североамериканских [3-5]. Взгляды на лечение пациентов с регионарными метастазами меланомы кожи за последние несколько лет кардинально изменились благодаря рандомизированным контролируемым испытаниям MSLT-I, MSLT-II, DeCOG-SLT [6]. Было показано, что выполнение расширенной лимфодиссекции при обнаружении метастазов в СЛУ при срочном гистологическом исследовании не оказывает значительного влияния на безрецидивную и общую выживаемость пациентов, поэтому тактика динамического наблюдения за регионарным лимфоколлектором признана оптимальной для пациентов с метастазами меланомы в СЛУ [6]. Однако проведённая

лимфодиссекция в ряде случаев позволяет улучшить регионарный контроль за лимфоузлами, но часто ценой ухудшения качества жизни. В настоящее время расширенная лимфодиссекция как вариант ведения пациентов с регионарными метастазами меланомы остается одной из линий выбора, наряду с динамическим наблюдением, адьювантной и таргетной терапией. Цель биопсии СЛУ в значительной степени сместилась с терапевтической процедуры к прогностической [6], однако по-прежнему продолжает играть решающую роль в ведении пациентов с меланомой, обеспечивая стратификацию риска, потенциальный региональный контроль заболевания и дополнительные варианты лечения для пациентов с положительным СЛУ [7].

В настоящее время идентификация СЛУ возможна посредством различных методов визуализации с применением флуоресцирующих красителей, радиофармпрепаратов, ферромагенетиками (NIR/ICG-флуоресцентный метод, гамма-NIR, гамма-УЗ-гибридные методы [8], черенковское излучение, ОФЭКТ/КТ, МРТ с наночастицами оксида железа [7] и др.).

Наибольшее клиническое распространение получили радионуклидные методы диагностики с РФП, меченными ^{99m}Tc, путь элиминации которых прослеживается с помощью планарной сцинтиграфии с использованием диагностической гамма-камеры и/или портативного ручного гамма-детектора для интраоперационной радиометрии [9]. На сегодняшний день доступные и наиболее часто используемые РФП для идентификации СЛУ могут быть выделены в две группы: наноколлоиды и рецептор-связывающие агенты [10]. Первая группа РФП широко распространена в странах Европы, США, Австралии и Канаде, а также в РФ (доступны ^{99m}Тс-технефит, ^{99m}Тс-алотех, 99тС-нанотоп) [11]. Вторая группа препаратов представлена менее широко (Лимфосик/ Lymphoseek), однако в литературе сообщается об их клиническом применении и возможных преимуществах [12].

Гибридный метод визуализации ОФЭКТ/ КТ получил признание и широкое распространение в клинике при процедуре биопсии СЛУ. Основные преимущества метода по сравнению с указанным выше исследованы и определены на пациентах с меланомой кожи различной локализации. Способность лучше отображать пути лимфодренажа (в особенности нетипичные локализации СЛУ) и бо́льшая чувствительность в обнаружении были неоднократно продемонстрированы [10–15].

Цель исследования — определить и сравнить диагностическую эффективность планарной лимфосцинтиграфии, ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ) и интраоперационной детекции с помощью гамма-зонда в поиске СЛУ у пациентов с меланомой кожи различной локализации.

Материал и методы

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2018 по 2020 гг. было обследовано 324 пациента с диагнозом меланомы кожи. В исследование включались пациенты со всеми стадиями заболевания, у которых планировалось проведение биопсии СЛУ.

Сцинтиграфия сторожевого узла проводилась за сутки до операции. Радиоколлоид готовился на основе стандартного набора лиофилизата (технефит, Диамед, РФ) и элюата генератора технеция ^{99m}Tc (ВО «Изотоп», РФ). Для визуализации путей лимфооттока инъекция радиоколлоида проводилась в четыре точки, внутрикожно по периметру послеоперационного рубца или перитуморально, общей активностью 150 МБк. Лучевые нагрузки при сцинтиграфии рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.3151-13. Эффективная доза составляла 0,3 мЗв. Всем пациентам выполнялась отсроченная статическая лимфосцинтиграфия по стандартизованной методике спустя 1 ч при локализации опухоли в области головы/шеи и 3 ч при других локализациях после инъекции РФП, независимо от способа его введения. Время ожидания до сканирования 3 ч при локализациях опухоли в области туловища и конечностей было связано с прогнозируемым увеличением времени миграции крупнодисперсного

коллоида технефита до регионарных СЛУ, находящихся на большем удалении от опухоли, чем при опухолях области головы и шеи.

Динамическая лимфосцинтиграфия для поиска предполагаемых направлений лимфооттока нами не проводилась. Однако перед записью исследования врачом-радиологом проводилась визуальная оценка распределения РФП в организме на экране монитора в режиме реального времени. Это обеспечивало визуализацию всех областей возможного лимфодренажа с учетом нестандартной локализации СЛУ, а также детекцию промежуточных (интервальных) лимфоузлов. Затем выполнялась статическая полипозиционная сцинтиграфия в передне-задней и боковых проекциях для определения топографии СЛУ при меланоме области головы и шеи. При других локализациях опухоли, как правило, проводилось сканирование в режиме всего тело.

Исследование выполнялось на гамма-камерах Symbia E и Symbia T (Siemens, Германия). Использовался низкоэнергетический плоскопараллельный коллиматор высокого разрешения с настройкой на фотопик ^{99m}Tc 140 кэВ и выбором ширины окна дискриминации 20 %. Продолжительность планарного сцинтиграфического исследования составляла 13-15 мин. При выполнении статических снимков осуществлялся набор импульсов до 500 тыс. на проекцию. Исследование в режиме «всё тело» проводилось со скоростью сканирования 12 см/мин. Полученные сцинтиграфические изображения оценивались визуально. Определялись участки гипераккумуляции радиоколлоида, соответствующие точкам введения. Дополнительные зоны накопления РФП подвергались контрольной оценке врачарадиолога для исключения возможной контаминации кожных покровов и/или одежды пациента, что способствовало снижению частоты ложных результатов. Очаговая гипераккумуляция РФП расценивалась как потенциальный СЛУ только в том случае, если она сохранялась после устранения источника поверхностного сигнала из поля зрения детектора гамма-камеры. Очаги с наибольшей гипераккумуляцией РФП отмечались на коже пациентов перманентным маркером в двух проекциях — передне-задней и боковых. Таким образом, осуществлялась 2D разметка СЛУ.

После получения планарных сцинтиграмм в большинстве случаев (n = 259) проводилось дополнительное исследование в объеме ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ зоны интереса. Все гибридные исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ/ KT-системе Symbia T с 2-срезовой конфигурацией КТ. Толщина среза 5 мм, шаг спирали — 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAC 60 360 составлял 0,8×0,4 мм/8°, 0,8×0,7 мм/8°. Параметры ОФЭКТ: матрица 128×128, 64 угловых позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения составило 10 с. В результате получали эмиссионные радионуклидные и трансмиссионные рентгеновские томограммы исследуемого участка тела, после чего формировали совмещенные изображения. Лучевые нагрузки при КТ рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.2944-11.

Интерпретация результатов ОФЭКТ/ КТ проводилась визуально по стандартной методике с пакетом программ Syngo 2009А. Локализация СЛУ определялась отдельно для планарной сцинтиграммы и для ОФЭКТ/КТ. Особого внимания заслуживает ряд ситуаций, при которых гипераккумуляция радиоиндикатора определялась в мягких тканях вне классического регионарного лимфотока. Такая особенность может соответствовать т.н. промежуточному лимфатическому узлу, который должен быть обязательно маркирован и включен в план хирургического удаления при планировании биопсии СЛУ. Это обусловлено тем, что частота метастазирования в транзиторные лимфоузлы сопоставима с аналогичной частотой для регионарных СЛУ [16–18].

После проведения сцинтиграфии и разметки на следующие сутки выполнялось хирургическое вмешательство. При этом выполнялся разрез в зоне проекции СЛУ, ориентируясь на показания гамма-зонда Радикал (НТЦ «Амплитуда», РФ) и на установленные метки на коже. Чувствительность прибора 10000 имп. /(МБк×с).

В ряде случаев хирурги дополнительно использовали заранее подготовленные данные ОФЭКТ/КТ в виде распечатанных гибридных снимков и диагностического заключения врача-радиолога. Всем пациентам выполнена биопсия СЛУ. Лимфатические узлы с наибольшим уровнем счета импульсов РФП (от 100 до 1000 в секунду) удалялись и отправлялись на плановые гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 12.6 и онлайн калькулятора (https://statpages.info/ ctab2x2.html) для определения диагностической эффективности метода.

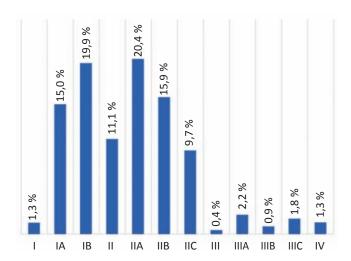
Результаты и обсуждение

В исследование включено 324 пациента: 189 (58,8 %) женщин и 135 (41,7 %) мужчин, средний возраст 51 \pm 14,5 и 54 \pm 14,8 лет соответственно. По критерию Манна — Уитни статистически значимых различий между группами мужчин и женщин не обнаружено (p > 0,05). Распределение больных по стадиям заболевания показано на рис. 1.

Чаще всего первичная опухоль локализовалась в области спины, нижних и верхних конечностей — 30, 23 и 16 % соответственно (рис. 2).

Планарная сцинтиграфия выполнена 324 пациентам, ОФЭКТ (в т.ч. ОФЭКТ/КТ) — 259, интраоперационная детекция проведена 294 пациентам. Результаты детекции СЛУ указанными методами представлены в табл. 1. На гистологическое исследование поступили материалы от 324 пациентов, метастазы в СЛУ обнаружены у 59 пациентов (18,2%).

На рис. 3 представлены данные о локализации СЛУ у 324 больных меланомой кожи различной локализации в зависимости от локализации первичной опухоли. При опухолях кожи нижних конечностей СЛУ определялись в 89,5 % случаев в паховой области, как и при локализации в пояснично-крестцовом отделе — 74,1 %. СЛУ в аксиллярном бассейне определялись чаще всего при локализации первичной опухоли в области груди (100 %), живота (47,8 %), спины (84,2 %),



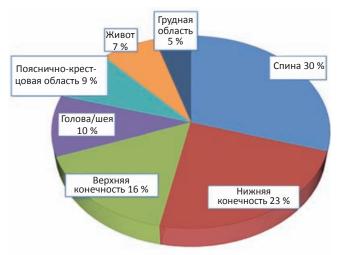


Рис. 1. Стадии заболевания Fig. 1. Studies of the disease

Puc. 2. Локализация первичной опухоли Fig. 2. Primary tumor localization

Таблица 1

Выявляемость СЛУ различными технологиями радионуклидного детектирования Sentinel lymph node identification by radionuclide imaging techniques

Метод визуализации СЛУ	Количество проведенных исследований (абс.)	Количество пациентов, у которых обнаружены СЛУ, абс. (%)	Количество пациентов, у которых СЛУ были подтверждены гистологически, абс. (%)		
Сцинтиграфия	324	315 (97,2)	301 (95,6)		
ОФЭКТ (в т.ч. ОФЭКТ/КТ)	259	258 (99,6)	252 (97,7)		
Гамма-зонд	294	285 (97)	285 (100)		

верхних конечностей (96,2 %). У пациентов с меланомой кожи головы и шеи сторожевыми оказывались чаще всего шейные и поднижнечелюстные лимфоузлы — 53,3 и 30,0 % соответственно.

Количество выявленных СЛУ по данным радиоизотопного картирования у одного пациента чаще всего составляло один — два (см. табл. 2).

Для статистической обработки результатов и определения диагностической эффективности методов были выделены три группы пациентов: 1-ая группа — пациенты, которым проведена статическая сцинтиграфия, 2-ая группа объединила пациентов с ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ, 3-я группа — пациенты, подвергшиеся интраоперационному контролю с помощью гамма-зонда.

Следует отметить, что исследования в объёме ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ нами были объединены в одну группу, так как основным методом диагностики являлась ОФЭКТ, а КТ-составляющая использовалась только для уточнения локализации СЛУ в сложных анатомических областях и спорных случаях. Золотым стандартом для верификации результатов исследований было принято гистологическое заключение, подтверждающее наличие либо отсутствие лимфоидной ткани вне зависимости от метастатического статуса СЛУ.

Для ранжирования результатов по группам придерживались следующих критериев.

• Истинно положительные (ИП) результаты — случаи позитивной гамма-визуализации СЛУ с обязательным гисто-



Puc. 3. Расположение СЛУ в зависимости от локализации первичной опухоли

Fig. 3. Location of the sentinel lymph node accordingly to the localization of the primary tumor

- логическим подтверждением наличия лимфоидной ткани в одной анатомической области вне зависимости от их поражения опухолью.
- Ложноотрицательные (ЛО) результаты случаи отсутствия гамма-визуализации СЛУ с обязательным гистологическим подтверждением наличия лимфоидной ткани в одной анатомической области вне зависимости от их поражения опухолью.
- Истинно отрицательные (ИО) результаты случаи отсутствия гамма-визуализации СЛУ в одной анатомической области при положительном визуальном интраоперационном контроле и с отрицательным гистологическим статусом (отсутствие лимфоидной ткани).
- Ложноположительные (ЛП) результаты случаи позитивной гамма-визуализации СЛУ при отсутствии гистологического подтверждения наличия лимфоидной ткани.

При сравнении группы пациентов, которым было проведено и планарное и томографическое исследование (n = 259), установлено, что количество обнаруженных СЛУ совпало у 173 (66,8%). У 67 пациентов (25,8%) при томографии выявлено большее количество СЛУ: 45 из них (22,7%) — в пределах одного регионарного бассейна и 22 (8,5%) — в дополнительном бассейне или нетипичном расположении. В публикациях последних двух десятилетий по исследованию паци-

Таблица 2

Количество выявленных СЛУ различными методами радионуклидной визуализации

The amount of sentinel lymph nodes identified by radionuclide imaging techniques

Количество СЛУ, шт.	Планарная сцинтиграфия, абс. (%)	ОФЭКТ/КТ, абс. (%)	ОФЭКТ, абс. (%)	Гамма-зонд, абс. (%)
0	19 (5,9)	1 (0,5)	0	0
1	143 (44,1)	66 (30,3)	8 (19,5)	169 (57,5)
2	107 (33,0)	76 (34,9)	19 (46,3)	95 (32,3)
3	44 (13,6)	40 (18,3)	11 (26,8)	23 (7,8)
4	7 (2,2)	22 (10,1)	2 (4,9)	7 (2,4)
5	2 (0,6)	7 (3,2)	0	0
6	1 (0,3)	3 (1,4)	1 (2,4)	0
7	1 (0,3)	3 (1,4)	0	0
Всего	324 (100)	218 (100)	41 (100)	294 (100)

ентов с меланомой кожи обнаруживается аналогичная тенденция: доля пациентов, у которых обнаружены дополнительные СЛУ по результатам ОФЭКТ/КТ, в сравнении с планарной сцинтиграфией составляет 8–49 % [5, 10, 14, 15, 19–22]. В нашем исследовании дополнительно обнаруженные при томографии СЛУ у 22 пациентов (7 пациентов с меланомой головы и шеи, 12 — туловища, 2 — нижней конечности, 1 — верхней конечности), локализовались в области шеи (13), аксиллярном бассейне (3), малом тазу (1), спины (3) (рис. 4), бедра (1) и плеча (1). СЛУ не визуализировались у 14 (5,4 %) пациентов на планарных сцинтиграммах, но были

обнаружены при ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ. Причем данные томографии при сопоставлении с гистологическим исследованием распределились следующим образом: 10 ИП и 4 ЛП (не обнаружена лимфоидная ткань). Соответственно, данные планарной сцинтиграфии в группе парных сравнений (n = 259) составили 10 ЛО и 4 ИО случая.

Всего из исследуемых 324 пациентов по техническим причинам не была проведена томография у 65, а интраоперационная детекция с помощью гамма-зонда — у 30.

В общей группе пациентов (n=324) 5 из 6 ЛП результатов ОФЭКТ/КТ были получены при локализации СЛУ в области головы

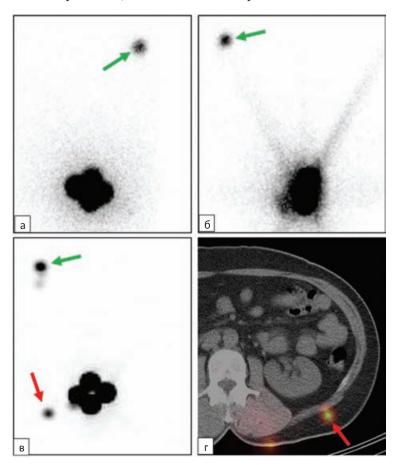


Рис. 4. Меланома левой поясничной области. Передняя (а) и левая боковая (б) проекции планарной сцинтиграфии демонстрируют отчетливую гипераккумуляцию РФП в одном СЛУ левой аксиллярной области (зелёные стрелки). На ОФЭКТ- (в) и совмещенных ОФЭКТ/КТ-томосрезах (г) дополнительно латеральнее места введения РФП определяется гипераккумуляция РФП в лимфоузле мягких тканей спины слева (красные стрелки). Биопсия СЛУ в данном случае выполнена согласно двум размеченным на коже пациента меткам. Результаты гистологического исследования свидетельствовали о наличии двух лимфоузлов в мягких тканях спины (mts), один лимфоузел левой аксиллярной области

Fig. 4. Melanoma on the left lumbar region. Anterior (a) and left lateral (6) planar images demonstrating one left axillary sentinel node (green arrow). SPECT (B) and fused SPECT/CT (r) images additionally showing an SLN lateral to tracer injections (red arrow) in subcutaneous tissues of the back. Sentinel lymph node biopsy plan adjusted for two lymph nodes. Histological report revealed of two sentinel nodes in the tissues of the back (metastasis) and one in left axillae region

и шеи, 1 — с локализацией СЛУ в паховой области. Ещё 7 случаев ЛО результатов планарной сцинтиграфии также были получены у пациентов с меланомой головы и шеи. Как видно, большинство ложных результатов картирования СЛУ приходится на пациентов с меланомой в области головы и шеи, что может быть обусловлено анатомической сложностью расположения лимфатических коллекторов и в отдельных случаях экранированием СЛУ более интенсивным излучением из места инъекции РФП (см. рис. 5). ЛП результаты планарной сцинтиграфии могут быть обусловлены контаминацией кожного покрова каплями РФП, визуальной задержкой радиоиндикатора в расширенном лимфатическом протоке (см. рис. 6), что визуализируется на совмещенных томограммах ОФЭКТ/КТ.

На основании данных литературы, указывающих на преимущество ОФЭКТ/КТ в обнаружении СЛУ у пациентов с меланомой головы и шеи [10, 15, 20], нами были дополнительно проанализированы результаты комплексной радионуклидной визуализации СЛУ у 29 пациентов с меланомой головы и шеи. В 10 случаях (34,5 %) наблюдалось несовпадение результатов ОФЭКТ/КТ и планарной сцинтиграфии, томография внесла добавочную информацию либо по увеличению количества СЛУ (4 человека — 13,8 %), либо по дополнительному лимфоколлектору

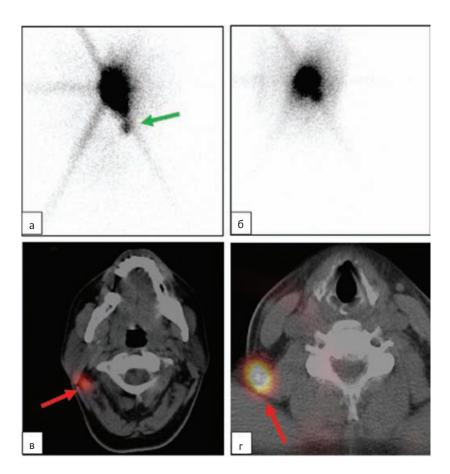


Рис. 5. Меланома правой заушной области. На передней (а) и правой боковой (б) проекциях планарной сцинтиграммы ниже места введения РФП неотчетливо визуализируется аккумуляция радиоиндикатора (зелёная стрелка). Результаты неоднозначны. На реконструированных и совмещенных аксиальных (в, г) ОФЭКТ/КТ-томосрезах отчетливо определяется СЛУ в верхней трети и задней поверхности шеи справа (красные стрелки). Выполнена биопсия двух лимфоузлов

Fig. 5. Melanoma on the right retroauricular area. Anterior (a) and right lateral (6) images showing faint radiotracer uptake right below the injection site (green arrow). Results are ambiguous. Fused axial SPECT/CT images (B, r) confirming uptake in one right upper cervical sentinel node and one in right sub-occipital region (red arrow). Sentinel lymph node biopsy plan was adjusted for two lymph nodes

(6 человек — 20,7 %). Сопоставимые данные получены в исследовании L.Vermeeren et al [21]: из 38 пациентов с меланомой головы и шеи по результатам ОФЭКТ/КТ были обнаружены дополнительные СЛУ в 16 % случаях, в исследовании M. Borbón-Arce et al [23] из 16 пациентов у 26 %, E. López-Rodríguez et al [24] — из 22 пациентов у 27 %, МАГАТЭ — из 6 у 11,3 % [15]. Кроме того, у 5 из 29 человек (17%) по результатам планарной сцинтиграфия СЛУ обнаружен не был (ЛО-результат), 2 случая по результатам ОФЭКТ/КТ (6,8 %) были расценены как ЛП, что, вероятно, связано с ЛО результатом биопсии СЛУ, ввиду известных затруднений выполнения вмешательств в этой сложной анатомической зоне.

Следует отметить, что все ЛО случаи зарегистрированы только при планарной сцинтиграфии, что в большинстве случаев было связано с более низкой чувствительностью метода. ЛП случаи имеют тенденцию к увеличению от планарной сцинтиграфии к интраоперационному гамма-детектированию СЛУ (4, 6 и 9 соответственно), что может быть связано с повышением чувствительности последовательно используемых методов. Также, учитывая принятый нами результат гистологического исследования в качестве золотого стандарта, нельзя не отметить его зависимость от качества выполнения биопсии СЛУ. Эта зависимость напрямую влияет на ранжирование случаев,

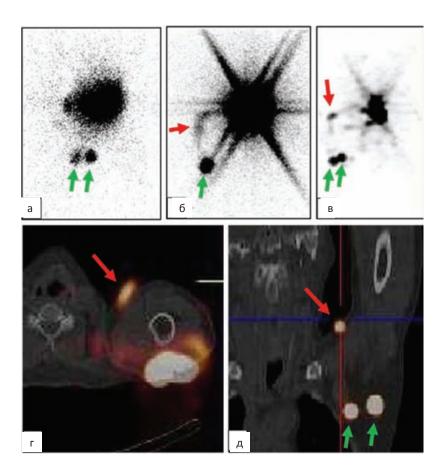


Рис. 6. Меланома левого плеча. На передней (а) и боковой (б) проекциях сцинтиграмм визуализируются два сторожевых лимфоузла левой аксиллярной области (зелёные стрелки). На сагиттальном срезе ОФЭКТ (в), аксиальных (г) и фронтальных (д) совмещенных ОФЭКТ/КТ-срезах определяется гипераккумуляция РФП, соответствующая ходу лимфатического протока от места введения до СЛУ в аксиллярном лимфатическом бассейне (красные стрелки). При оценке отдельных томосрезов подобная картина может быть ложно расценена как дополнительный лимфоузел (д)

Fig. 6. Melanoma on the left shoulder. Anterior (a) and left lateral (6) planar images showing two left axillary seninel nodes (green arrows). SPECT images (β), axial (Γ) and coronal SPECT/CT (Д) demonstrating radiotracer uptake corresponding the lymphatic channel from the injection site to the SLN in the axillary lymphatic basin (red arrow). This drainage pattern may be mistakenly considered as the additional sentinel lymph node when estimating some fused images (Д)

результатом чего является увеличение количества ЛП результатов во 2-ой группе исследования (ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ), бо́льшая часть из которых (5 из 6) получена при выполнении биопсии СЛУ в области головы или шеи, где частота ЛО результатов биопсии СЛУ по данным литературы достаточно высока (5,6–35,7 %) [25, 26].

Чувствительность ОФЭКТ/КТ в обнаружении СЛУ составила 100 %, что на 4,4 % превышает чувствительность планарной сцинтиграфии (95,6 %) (см. табл. 3). Отсутствие значимой разницы в диагностической эффективности двух методов также получено в исследовании пациентов с меланомой кожи Khimling et al [20], в котором чувствительность для планарной сцинтиграфии составила 95,3 %, для ОФЭКТ/КТ — 94,2 %. Выборка пациентов данного исследования, как и в нашем случае, является разнородной, и включает пациентов с меланомой разных локализаций: головы и шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. Вероятно, именно этот факт и объясняет отсутствие показательной разницы при сравнении методов. В нашем исследовании причиной такого результата могли послужить особенности ранжирования случаев.

Чувствительность интраоперационной гамма-детекции также оказалась высокой —

100%. Значения положительной прогностической ценности (ППЦ) для всех методов оказались сопоставимо высокими — 98,7,97,7 и 96,9% соответственно.

Необходимость визуализации коллекторов фактического лимфодренажа у пациентов с первичной меланомой кожи возникает исходя из высокой вариабельности вариантов его нормы. Так, в одном из крупнейших исследований в Институте меланомы в Сиднее [27] (в группу исследования включены 3059 пациентов) было показано, что в 134 (13 %) случаев меланомы кожи спины СЛУ был визуализирован в межмышечном треугольном пространстве (foramen trilaterum), в 22 случаях (2 %) — парааортально или паравертебрально, в 9 (1 %) — ретроперитонеально, и в 130 случаях (12 %) был визуализирован промежуточный лимфоузел, что противоречит концепции линии Sappey [27]. Нетипичные пути лимфодренажа также были определены для меланомы других локализаций: меланома кожи грудной стенки и живота (реберные, интрамаммарные лимфоузлы), верхних конечностей (лимфоузлы шеи — V уровень, над- и подключичные), головы и шеи (затылочные, задние ушные). Непредсказуемость локализации СЛУ на основании клинического опыта проде-

Таблица 3

Диагностическая эффективность радионуклидной визуализации СЛУ

The diagnostic efficacy of radionuclide imaging techniques at sentinel lymph node identification

Метод Результат	Планарная сцинтиграфия			ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ)			Гамма-зонд		
ИП	301	252	285	301	252	285	301	252	285
лп	4	6	9	4	6	9	4	6	9
ИО	5	1	0	5	1	0	5	1	0
ЛО	14	0	0	14	0	0	14	0	0
Параметры диагно- стической эффек- тивности	Значе-	95 % ДИ		Значе-	95 % ДИ		Значе-	95 % ДИ	
Чувствительность	95,6	94,6	96,4	100	99,6	100	100	100	100
ппц	98,7	97,7	99,5	97,7	97,3	97,7	96,9	96,9	96,9

монстрирована и в других исследованиях [28–30].

Преимущества ОФЭКТ/КТ при меланоме кожи также заключаются в возможностях минимизации ошибок детекции при расположении СЛУ вблизи места инъекции, ввиду чего снижается количество ЛО результатов. Эти преимущества могут привести к изменению хирургического подхода [13, 14, 21, 22, 31], что было продемонстрировано в проспективном мультицентровом исследовании МАГАТЭ 2015 г. [15]: у 97 пациентов с меланомой кожи в результате дополнительно проведенной ОФЭКТ/КТ ведение было скорректировано у 41,6, 39,7, 33,3 и 30,2 % пациентов с поражениями головы и шеи, туловища, нижних и верхних конечностей соответственно. Одно из не менее важных преимуществ ОФЭКТ/КТ — способность идентифицировать так называемые «промежуточные» лимфоузлы. Частота встречаемости таковых невысока (3-12 %) [10, 17, 32], однако их необходимо учитывать в планировании оперативного вмешательства, ввиду их прямого сообщения с первичной опухолью [19].

В нашем исследовании среди пациентов с добавочным лимфоколлектором (n = 22) по результатам ОФЭКТ/КТ у 5 пациентов был скорректирован план хирургического вмешательства для выполнения биопсии СЛУ. Среди пациентов с одним лимфоколлектором (n = 45), у которых обнаружен дополнительный лимфоузел в пределах того же бассейна, коррекция плана состоялась в 12 случаях. Были скорректированы 10 ЛО результатов планарной сцинтиграфии данными ОФЭКТ/КТ и проведена биопсия СЛУ. Для группы пациентов с меланомой головы и шеи (n = 29), у 11 (37,9 %) благодаря ОФЭКТ/ КТ был скорректирован план хирургического вмешательства, что соотносится с результатами авторов других исследований: сообщались данные об изменении хирургического плана при выполнении биопсии СЛУ в 20-64 % случаев [13, 21, 31, 33, 34].

Заключение

Выявление СЛУ с помощью лимфотропного РФП у пациентов с меланомой кожи является надёжным методом, отвечающим современным потребностям навигации при хирургическом вмешательстве для выполнения биопсии. Радионуклидная визуализация с помощью ОФЭКТ и ОФЭКТ/ позволяет идентифицировать большее количество лимфоузлов, чем при планарной сцинтиграфии, улучшает их анатомическую локализацию, И снижает частоту ложноотрицательных результатов. Диагностическая эффективность ОФЭКТ/ КТ и ОФЭКТ превосходит статическую лимфосцинтиграфию в выявлении СЛУ ввиду лучшей чувствительности (100 и 95,6 % соответственно) при схожей ППЦ (97,7 и 98,7 % соответственно) метода. Эти преимущества могут привести к коррекции хирургического доступа при выполнении биопсии сторожевого лимфоузла у значительного числа пациентов, особенно при локализации меланомы в области головы и шеи.

Список литературы

- Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977;39(2):456-66. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39.
- Morton D. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. Arch Surg. 1992;127(4):392. DOI: 10.1001/ archsurg.1992.01420040034005.
- 3. Swetter SM, Tsao H, Bichajkian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):208-50. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.055.
- Coit D, Thompson J, Albertini M, et al. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Nat l Comprehensive Cancer Network. 2019;17(4):367-402. DOI:10.6004/jnccn.2019.0018.
- 5. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(11):1750-66. DOI: 10.1007/s00259-015-3135-1.
- Bello D, Faries M. The Landmark Series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (Management of Lymph Nodes). Ann Surg Oncol. 2019;27(1):15-21. DOI:10.1245/s10434-019-07830-w.

- Morrison S, Han D. Re-evaluation of Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. Curr Treat Options Oncol. 2021;22(3). DOI:10.1007/s11864-021-00819-2
- 8. Bugby S, Lees J, Perkins A. Hybrid intraoperative imaging techniques in radioguided surgery: present clinical applications and future outlook. Clin Transl Imaging. 2017;5(4):323-41. DOI:10.1007/s40336-017-0235-x.
- 9. Рыжков АД, Билик МЕ, Крылов АС и др. Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ сторожевых лимфатических узлов в планировании оперативного вмешательства при раке молочной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(4):50-7. [Ryzhkov AD, Bilik ME, Krylov AS, et al. Scintigraphy and SPECT/CT of Sentinel Lymph Nodes for Planning of Operative Intervention in Breast Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):50-7. (In Russian)]. DOI: 10.12737/article_5b83bc2b3c3ef1.05312079.
- Quartuccio N, Siracusa M, Pappalardo M, et al. Sentinel Node Identification in Melanoma: Current Clinical Impact, New Emerging SPECT Radiotracers and Technological Advancements. An Update of the Last Decade. Curr Radiopharm. 2020;13(1):32-41. DOI:10.2174/187447101266619101 5100837.
- 11. Perissinotti A, Vidal-Sicart S, Perez J, et al. 99mTc-tilmanocept. First experiences and practical approach in melanoma sentinel node biopsy in a two-day protocol. J Nucl Med. https://jnm.snmjournals.org/content/60/supplement_1/1269. Published 2021. Accessed April 5, 2021.
- 12. den Toom I, Mahieu R, van Rooij R, et al. Sentinel lymph node detection in oral cancer: a within-patient comparison between [99mTc]Tc-tilmanocept and [99mTc]Tc-nanocolloid. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020. DOI:10.1007/s00259-020-04984-8.
- 13. Klop W, Veenstra H, Vermeeren L, et al. Assessment of lymphatic drainage patterns and implications for the extent of neck dissection in head and neck melanoma patients. J Surg Oncol. 2011;103(8):756-60. DOI: 10.1002/jso.21865.
- 14. Benke M, Wocial K, Lewandowska W, et al. Value of planar lymphoscintigraphy (PL) versus SPECT/CT in evaluation of sentinel lymph node in trunk melanoma one center, large series retrospective study. Nucl Med Rev. 2018;21(2):79-84. DOI: 10.5603/nmr.a2018.0022
- 15. Jimenez-Heffernan A, Ellmann A, Sado H, et al. Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies. J Nucl Med. 2015;56(9):1338-44. DOI: 10.2967/jnumed.114.153643.

- Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, et al. Interval nodes: the forgotten sentinel nodes in patients with melanoma. Arch Surg. 2000;135(10):1168. DOI: 10.1001/arch-surg.135.10.1168.
- 17. McMasters M, Chao C, Wong S, et al. Interval sentinel lymph nodes in melanoma. Arch Surg. 2002;137(5):543-9. DOI: 10.1001/archsurg.137.5.543.
- Chakera AH, Hansen LB, Lock-Andersen J, et al. In transit sentinel nodes must be found. Implication from a 10-year follow-up study in melanoma. Melanoma Res. 2008;18(5):359-64. DOI: 10.1097/cmr.0b013e328308da77.
- 19. Alvarez Paez AM, Brouwer OR, Veenstra HJ, et al. Decisive role of SPECT/CT in localization of unusual periscapular sentinel nodes in patients with posterior trunk melanoma: three illustrative cases and a review of the literature. Melanoma Res. 2012; 22(3):278-83. DOI: 10.1097/cmr.0b013e32835312b1.
- Khimling T, David F. Utility of hybrid SPECT/ CT in primary melanoma lymphoscintigraphy: A retrospective case series. J Med Imaging Radiat Oncol. 2016;61(2):204-11. DOI: 10.1111/1754-9485.12554.
- 21. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WMC, et al. SPECT/CT for sentinel lymph node mapping in head and neck melanoma. Head & Neck. 2011;33(1):1-6. DOI: 10.1002/hed.21392
- 22. Wagner T, Buscombec J, Gnanasegaranb G, et al. SPECT/CT in sentinel node imaging. Nucl Med Commun. 2013;34(3):191-202. DOI: 10.1097/mnm.0b013e32835c5a24.
- 23. Borbón-Arce M, Brouwer OR, van den Berg NS, et al. An innovative multimodality approach for sentinel node mapping and biopsy in head and neck malignancies. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. 2014;33(5):274-9. DOI: 10.1016/j.remn.2013.11.005.
- 24. López-Rodríguez E, García-Gómez FJ, Álvarez-Pérez RM, et al. Role of SPECT-CT in sentinel lymph node biopsy in patients diagnosed with head and neck melanoma. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. 2016;35(1):22-8. DOI: 10.1016/j.remn.2015.05.009.
- 25. Ahmadzadehfar H, Hinz T, Wierzbicki A, et al. Sensitivity and false negative rate of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in malignant melanoma of different parts of the body. J Nucl Med. https://jnm.snmjournals.org/content/55/supplement_1/1686. Published 2021. Accessed April 5, 2021.
- Manca G, Romanini A, Rubello D. A critical reappraisal of false negative sentinel lymph node biopsy in melanoma. Nucl Med Commun. 2014;35(10):989-94. DOI: 10.1097/ mnm.00000000000000171.

- 27. Thompson JF, Uren RF. Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. Lancet Oncology. 2005;6(11):877-85. DOI: 10.1016/s1470-2045(05)70423-x.
- 28. Muller MGS, Hennipman FA, van Leeuwen PA, et al. Unpredictability of lymphatic drainage patterns in melanoma patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29(2):255-61. DOI: 10.1007/s00259-001-0670-8.
- 29. Leong S, Achtem T, Habib F, et al. Discordancy Between Clinical Predictions vs Lymphoscintigraphic and Intraoperative Mapping of Sentinel Lymph Node Drainage of Primary Melanoma. Arch Dermatol. 1999;135(12). DOI:10.1001/archderm.135.12.1472.
- 30. O'Toole GA, Hettiaratchy S, Allan R, et al. Aberrant sentinel nodes in malignant melanoma. Br J Plast Surg. 2000;53(5):415-17. DOI: 10.1054/bjps.1999.3309.
- 31. Klode J, Poeppel T, Boy C, et al. Advantages of preoperative hybrid SPECT/CT in detection of sentinel lymph nodes in cutaneous head and neck malignancies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(10):1213-21. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03954.x.
- 32. Matter M, Nicod Lalonde M, Allaoua M, et al. The Role of Interval Nodes in Sentinel Lymph Node Mapping and Dissection for Melanoma Patients. Melanoma Res. 2007;48(10):1607-13. DOI: 10.1097/00008390-200609001-00098.
- 33. Zender C, Guo T, Weng C, et al. Utility of SPECT/CT for periparotid sentinel lymph node mapping in the surgical management of head and neck melanoma. Am J Otolaryngol. 2014;35(1):12-8. DOI: 10.1016/j.amjoto.2013.08.004.
- 34. Van der Ploeg IM, Valdes Olmos RA, Kroon BB, et al. The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with melanoma. Ann Surg Oncol. 2009;16(6):1537-42. DOI: 10.1245/s10434-009-0339-2.

Вклад авторов

Абдулова Л.Ю., Крылов А.С.: проведение исследования, написание текста рукописи, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи;

А.Д. Рыжков, Е.А., Николаева, Т.В. Захарова, М.Е. Билик, К.А. Барышников: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторах

Крылов Александр Сергеевич — заведующий лабораторией, врач-радиолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук, SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683.

Абдулова Лилия Юрьевна — клинический ординатор НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Рыжков Алексей Дмитриевич — ведущий научный сотрудник, врач-радиолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доктор медицинских наук.

Николаева Екатерина Алексеевна — клинический ординатор НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Захарова Татьяна Вячеславовна — врач-радиолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава

Билик Мария Евгеньевна — врач-радиолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Барышников Кирилл Анатольевич — врачонколог НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук.

NUCLEAR MEDICINE

The Efficacy of Radionuclide Imaging Techniques at Sentinel Node Identification in Patients with Cutaneous Melanoma

L.Y. Abdulova¹, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov^{1,2}, E.A. Nikolaeva¹, T.V. Zaharova¹, M.E. Bilik¹, K.A. Baryshnikov¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; E-mail: krilovas@rambler.ru;

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, Russia 125993.

Abstract

<u>Purpose</u>: To evaluate and compare the diagnostic efficacy of the planar lymphoscintigraphy, SPECT (SPECT/CT) and intraoperative detection with handheld gamma-probe in the identification of the sentinel lymph node (SLN) among patients with melanoma.

Material and methods: 324 patients with cutaneous melanoma who underwent treatment at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2018 and 2020, were included in this study. For SLN identification lymphoscintigraphy (n = 324) and SPECT (SPECT/CT) (n = 259) images were obtained preoperatively after injection of ^{99m}Tc-labeled colloid particles. Lymphatic mapping was implemented with permanent skin marker designating the anatomical landmarks of sentinel node's location. Additionally, SLN localization was identified by handheld gamma-probe (n = 294). The status of the remote sentinel lymph node was determined by a histological assessment considered as the gold standard.

Results: SPECT (SPECT/CT) provided additional information in 67 patients (25.8 %) with planar lymphoscintigraphy: in 45 cases it revealed more SLN within the same regional lymphatic drainage basin, and in 22 (8.5 %) showed additional (lymphatic drainage) basin or unusual drainage pattern. In 10 patients (3.9 %) SPECT/CT revealed SLN not visible in the planar lymphoscintigraphy (false-negative). False SLN identification results were detected mostly in patients with head and neck melanoma. The overall rate of surgical approach modification in the total group is 10.4 % (10 patients among 259), the additional information provided by SPECT (SPECT/CT) impacted management and surgical planning in 11 (37.9 %) of 29 patients of head and neck melanoma group.

Analysis of planar lymphoscintigraphic imaging, tomographic imaging (SPECT and SPECT/CT), and intraoperative detection revealed a sensitivity and PPV of 95.6, 100, 100 % and 98.7, 97.7, 96.9 %, respectively.

Conclusion: Radionuclide imaging techniques are reliable and account for the current need for navigating the surgical access when performing a sentinel lymph node biopsy. SPECT and SPECT/CT visualizes more sentinel nodes than conventional images, reduces false-negative rate and improved anatomical location of sentinel nodes. The diagnostic efficacy of SPECT and SPECT/CT is superior to the static lymphoscintigraphy in sentinel lymph node detection due to the better sensitivity (100 and 95.6 %, respectively) with a similar positive predictive value PPV (97.7 and 98.7 %, respectively). These advantages may lead to a surgical adjustment in a considerable number of patients, especially in the head and neck melanoma.

Key words: cutaneous melanoma, sentinel lymph node, biopsy, lymphoscintigraphy, SPECT, SPECT/CT, gamma-probe

For citation: Abdulova LY, Krylov AS, Ryzhkov AD, Nikolaeva EA, Zaharova TV, Bilik ME, Baryshnikov KA. The Efficacy of Radionuclide Imaging Techniques at Sentinel Node Identification in Patients with Cutaneous Melanoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):37-50 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-37-50

Information about the authors:

Abdulova L.Y. https://orcid.org/0000-0001-6799-1919. Krylov A.S. https://orcid.org/0000-0002-8476-7879. Ryzhkov A.D. https://orcid.org/0000-0002-9571-801X. Nikolaeva E.A. https://orcid.org/0000-0002-7954-2560. Zaharova T.V. https://orcid.org/0000-0001-7678-1454. Bilik M.E. https://orcid.org/0000-0002-2592-685X. Baryshnikov K.A. https://orcid.org/0000-0002-9532-4264.