© А. Л. Акопов, Г. В. Папаян, И. В. Чистяков, 2015
УДК 616.24-006.6-089.11

А. Л. Акопов, Г. В. Папаян, И. В. Чистяков

ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ «СТОРОЖЕВЫХ» ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ЛЁГКОГО

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» (ректор — академик РАН проф. С. Ф. Багненко)

Ключевые слова: *рак легкого, сторожевой лимфатический узел, индоцианин, флюоресценция*

Введение. Под термином *«сторожевые» лимфатические узлы* (СЛУ) понимают первые лимфатические узлы, к которым оттекает лимфа от злокачественной опухоли. Концепция биопсии СЛУ базируется на двух основных принципах:

1) существование упорядоченного и предсказуемого дренажа лимфы в региональные лимфатические узлы;

2) функционирование первого СЛУ как эффективного фильтра для опухолевых клеток [28, 47].

Из этого теоретически следует, что если СЛУ не поражены метастатическим процессом, то и все остальные регионарные ЛУ должны быть интактны. Интраоперационное выявление СЛУ может позволить ограничить объем лимфодиссекции у пациентов без поражения ЛУ [1]. Также биопсия выявленных СЛУ дает возможность их досконального изучения путем целенаправленного применения наиболее чувствительных патоморфологических и молекулярных методов для обнаружения их микрометастатического поражения, определения тактики лечения и прогноза.

Сторожевой лимфатический узел: историческая справка. Развитие концепции о СЛУ базируется на работах R. Virchow, который высказал мысль, что ЛУ являются первым барьером на пути распространения опухоли, и W. Halsted, разработавшего технику радикальной мастэктомии [21].

Накопленный в последующем опыт свидетельствовал, что широкое иссечение клетчатки с лимфатическими коллекторами при многих первичных опухолях увеличивает частоту интра- и послеоперационных осложнений [2]. В связи с этим некоторые исследователи предлагали выполнять лимфодиссекцию только при наличии метастазов и избегать так называемой профилактической диссекции.

Для определения барьерной функции ЛУ исследователи вводили инородные вещества или опухолевые клетки в определенные лимфатические протоки и узлы. Изучая брыжейку собак и кроликов, R. K. Gilchrist [15] наблюдал задержку суспензии угля в ЛУ. I. Zeidman и J. M. Buss [59] вводили окрашенные клетки карциномы в ЛУ подколенной группы у кроликов и обнаружили, что эмболы опухолевых клеток накапливались в субкапсулярных пазухах узлов и не распространялись на следующие узлы в течение, как минимум, 3 нед.

Впервые концепцию СЛУ применил в клинической практике E. A. Gould [19] в 1951 г. у больных раком околоушной железы. Интраоперационное исследование ЛУ, располагающихся в области слияния передней и задней лицевых вен, стало руководством для решения вопроса о проведении радикальной лимфодиссекции при удалении околоушной железы.

Сведения об авторах:

Акопов Андрей Леонидович, (e-mail: akopovand@mail.ru), *Папаян Гарри Вазгенович* (e-mail: papayan.garry632@gmail.com), *Чистяков Иван Владимирович*, (e-mail: iofann@yandex.ru), ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Центр лазерной медицины, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

R.M.Cabanas одним из первых широко применял концепцию СЛУ в клинической практике после того, как ему удалось идентифицировать первый ЛУ, через который оттекала лимфа от опухоли полового члена. Он подтвердил эту концепцию путем сопоставления результатов гистологического исследования СЛУ с отдаленными результатами. У 40 больных раком полового члена без вовлечения СЛУ 5-летняя выживаемость составила 90%, что оказалось достоверно выше, чем у пациентов с метастазами в «сторожевые» и другие ЛУ — 50% [10]. Труды R.M.Cabanas [12] стали основой методики интраоперационного выявления СЛУ при помощи лимфографии с применением метиленового синего [30] и радиоактивного коллоида серы.

Термин СЛУ ввели L.Weissbach и E.A.Boedefeld [57] в 1987 г. в процессе изучения возможности ограниченной лимфодиссекции при раке яичка.

Концепция СЛУ в том виде, в каком обсуждается сегодня, стала популярна после публикации работ D.L.Morton и соавт. [44] в 1989 г. Они провели пилотные исследования с использованием синего красителя на кошках и затем применили методику клинически при меланоме. Полученные результаты свидетельствовали, что биопсия и исследование СЛУ достаточно точно характеризовали степень лимфогенного распространения опухоли. Вскоре эта методика была применена у больных раком молочной железы [18]. Последующие исследования подтвердили значение биопсии СЛУ для выявления больных с высоким риском местного рецидива и метастазирования.

В 1993 г. J.C.Alex и соавт. [7] и в том же году D.N.Krag и соавт. [32] описали методику лимфографии при меланоме и раке молочной железы, соответственно, с использованием ручного гамма-детектора для более точной локализации в СЛУ коллоида, меченного радиоактивным технецием — ^{99m}Tc. Исследователи отметили технические преимущества радиоактивного маркера: меньшая продолжительность процедуры, возможность ее проведения хирургами с минимальным опытом работы в этой области, меньшая инвазивность по сравнению с использованием только метиленового синего, возможность определять расположение сторожевых ЛУ непосредственно через кожу и т.д.

Большую роль в развитии техники выявления и биопсии СЛУ при новообразованиях разных первичных локализаций сыграли сотрудники онкологического центра Джона Уэйна (John Wayne Cancer Center). К 1998 г. группа исследователей из этого центра опубликовали результаты применения концепции СЛУ при опухолях пищеварительного тракта, молочной железы, щитовидной железы, гинекологических опухолях, плоскоклеточном раке головы и шеи [7, 9, 18, 32, 44]. Сторожевой узел удалось выявить, в целом, у 96% пациентов, что стало стимулом для широкого применения метода в других центрах при различных опухолях [9].

Определение сторожевых лимфатических узлов при раке легкого. Выявление и последующее патоморфологическое исследование СЛУ является сегодня стандартом в хирургическом лечении рака молочной железы и меланомы кожи, однако практически не применяется при раке легкого. Причинами этого являются технические сложности выявления узлов, нередкие антракозные поствоспалительные изменения, не всегда удовлетворительная интраоперационная визуализация зон лимфогенного метастазирования. Определенное значение имеют и особенности анатомии легкого, грудной полости.

Наличие метастазов в ЛУ является наиболее важным прогностическим фактором при локализованной форме немелкоклеточного рака легкого [3]. В случае вовлечения в опухолевый процесс ЛУ можно ожидать снижение выживаемости в 2 раза в сравнении с больными с N0. По мнению многих онкологов, адъювантная химиотерапия рекомендована всем пациентам с гистологически верифицированным поражением ЛУ после радикального оперативного лечения. Все это подтверждает актуальность выявления и оценки СЛУ при раке легкого.

Дренаж лимфы из легкого крайне разнообразен и не всегда точно определяем. К примеру, не менее чем в 20% наблюдений СЛУ могут находиться не в корне легкого, как можно было бы предположить, а в средостении (N2). При этом, поражение ЛУ группы N1 может отсутствовать [48, 52]. С другой стороны — даже если ЛУ удален правильно, рутинное гистологическое исследование далеко не всегда может выявить наличие в нем метастазов и особенно так называемых «микрометастазов» (метастазы до 2 мм в диаметре) [34]. Около 16% пациентов с раком легкого с гистологически неверифицированным поражением узлов и до 27% пациентов с аденокарциномой легкого размером до 1 см имеют признаки именно микрометастатического поражения СЛУ [34]. В этом аспекте знание о «сторожевом» характере узла может быть особенно полезным, так как позволит на одном ЛУ сконцентрировать временные и материальные ресурсы иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследования.

Главная же причина, из-за которой концепция СЛУ не реализуется при раке легко-

го, — отсутствие высокоинформативных методов визуализации.

Применение красителей. К настоящему времени предложены несколько методик с использованием красителей для выявления СЛУ при немелкоклеточном раке легкого [39, 43, 45, 50]. Внимание исследователей привлекли изосульфан синий, метиленовый синий и индоцианин зеленый (ИЦЗ).

В 1999 г. A. G. Little первым сообщил об интраоперационном окрашивании ЛУ при раке легкого с использованием специального лимфотропного красителя изосульфана синего [39]. К сожалению, уровень определения СЛУ был клинически незначим — 47%.

K. Sugi и соавт. [50] изучали возможность красителя ИЦЗ, однако уровень идентификации СЛУ оказался еще ниже — 6,3%.

В японское исследование N. Ito и соавт. [26] включено 38 пациентов с раком легкого с N0. После торакотомии вокруг опухоли инъекционно вводили 5 мл ИЦЗ и 400 ЕД гиалуронидазы, затем интраоперационно определяли окрашенные ЛУ. СЛУ были выявлены интраоперационно макроскопически лишь у 7 (18,4%) больных, при этом визуализация путей лимфооттока была достигнута у всех пациентов.

В настоящее время красители с целью диагностики СЛУ не применяются в связи с низкой степенью их идентификации.

Применение радиоактивных веществ. M. Liptay и соавт. в 2000 г. впервые описали технику определения СЛУ при немелкоклеточном раке легкого с помощью радиоизотопов [38]. После торакотомии вокруг опухоли в легочную ткань вводили коллоид серы, меченный изотопом технеция (^{99m}Tc). Оценка степени радиоактивности как первичной опухоли, так и ЛУ осуществлялась с помощью ручного гамма-счетчика. Выполняли анатомическую резекцию с лимфаденэктомией «меченых» узлов, СЛУ определяли как узел любой локализации с уровнем радиоактивности в 3 раза выше, чем фоновые измерения в области грудной клетки. Среднее время миграции изотопа до СЛУ составило 63 мин (диапазон 23–170 мин). СЛУ удалось выявить у 87% пациентов. Примерно у трети больных с выявленными СЛУ эти узлы оказались единственными, содержащими метастазы. Чувствительность метода в определении степени лимфогенного метастазирования составила 82%, а уровень ложноотрицательных результатов — 5,4%. Авторы отметили, что 25% выявленных СЛУ оказались ЛУ группы N2 [38].

Относительный успех этого исследования эффективности радионуклидного метода определил проведение многоцентрового исследования интраоперационного применения ^{99}Tc при раке легкого у больных с I стадией. К сожалению, сложности с набором пациентов и низкая выявляемость СЛУ у включенных в исследование (51%) не позволили завершить эту работу [37]. Исследователи отмечали сложность организации применения радиоизотопов, наличие ложноположительного сигнала от места вкола и др. Стало ясно, что необходима разработка другого метода обнаружения СЛУ в грудной полости.

Исходя из предположения, что лимфатические протоки могут повреждаться при самом введении радиоизотопа, а также при диссекции структур корня легкого, некоторые авторы разрабатывали методику предоперационной перитуморальной инъекции препарата под контролем компьютерной томографии (КТ), а также трансбронхиального введения радиоизотопа. H. Nomori в 2009 г. предложил технику предоперационного введения меченого ^{99}Tc коллоидного олова в одну точку перитуморальной области под контролем КТ с последующим интраоперационным обнаружением СЛУ с помощью счетчика Гейгера [46]. Результаты оказались схожими с результатами работ M. Liptay [38], выявляемость СЛУ составила 81%. D. Lardinois и соавт. [35] изучали методику предоперационного трансбронхиального введения радиофармпрепарата в группе из 20 пациентов с T1–3 N0–1 немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), информативность метода составила 95%, а осложнений, связанных с процедурой, не наблюдалось.

Расширение показаний к применению радиоактивных препаратов привело к организационным и правовым сложностям. Например, в Японии запретили применять радиоизотопы в операционной комнате [16]. Были описаны осложнения предоперационного введения препарата, такие как кровотечения, пневмоторакс и т.д. [16]. Следует отметить, что применение радиоизотопа сопровождается существенным риском для персонала, больного, патоморфолога. Для большого количества больных раком легкого этот метод вряд ли может считаться приемлемым.

До настоящего времени опубликовано очень небольшое число работ по выявлению СЛУ при раке легкого. Результаты исследований чрезвычайно противоречивы. В 2013 г. представлен мета-анализ 47 исследований [51]. Средний уровень обнаружения СЛУ при использовании красителей составил 64,4%, а при использовании

радионуклидных методик — 84,4%. Максимальной оказалась чувствительность при сочетании применения красителя и радиоизотопа, достигая 95%, однако такая технология достаточно сложно воспроизводима, причем разброс информативности оказался очень большим. К примеру, F.E.Schmidt и соавт. [49] применили интраоперационное введение и красителя (метиленовый синий), и радиоизотопа, частота идентификации СЛУ составила 81%. O.Tiffet и соавт. [54] также исследовали комбинацию этих методов, но обнаружили СЛУ лишь у 13 из 24 пациентов (54%). Такой комбинированный подход должен иметь преимущества, так как, с одной стороны, визуализация красителя в антракозных ЛУ может быть затруднительна, а с другой — в силу анатомических особенностей подвести счетчик Гейгера к некоторым зонам в грудной полости достаточно сложно. Авторы мета-анализа справедливо делают вывод о необходимости поиска новых путей выявления СЛУ [51].

Применение флюоресцентной диагностики. Надежды на развитие концепции СЛУ при раке легкого в настоящее время связаны с применением методов флюоресцентной диагностики [51, 58]. В качестве флюоресцирующего агента предложено использовать ИЦЗ, раствор которого вводится интраоперационно вокруг опухоли в минимальном количестве (не более 5–10 мг). Последующее облучение таргетных зон инфракрасным светом длиной волны около 800 нм и регистрация флюоресцентного излучения позволяют установить распространение ИЦЗ по лимфатическим протокам в ЛУ.

Флюоресцентная визуализации скрытых от глаз особенностей состояния тканей в функционирующих органах, основанная на использовании флюоресцирующих свойств ИЦЗ, используется в разных областях хирургии благодаря сильному поглощению в ближней инфракрасной области спектра (790–810 нм), низкой токсичности и быстрому выведению ИЦЗ из организма [6, 17]. Преимущество метода заключается также в высокой контрастности получаемых изображений, высокой чувствительности, возможности работы в светлых помещениях, безопасности для больного и персонала, простоте применения [5, 8]. При этом в организм вводится гораздо меньшее количество ИЗЦ, чем когда это вещество используют в качестве красителя. ИЦЗ быстро мигрирует по лимфатическим сосудам, накапливаясь в ЛУ, которые и являются «сторожевыми». Визуализация таких узлов при наличии соответствующего оборудования возможна интраоперационно в реальном времени. Возбуждающее флюоресценцию инфракрасное излучение способно проникать в ткани на глубину до 1 см, т.е. для детекции могут быть доступны и глубоколежащие ЛУ. Более того, возможно совмещение изображения, полученного в свете флюоресценции, с изображением в белом свете, для того, чтобы хирург мог проводить операцию, в том числе и выделение СЛУ, максимально безопасно. Начато изучение методики флюоресцентной ИЦЗ диагностики СЛУ при раке молочной железы, кожи, простаты [22, 23, 25, 29, 42, 55]. Применение этой технологии при опухолях других, неторакальных локализаций, в пилотных исследованиях позволило установить наличие СЛУ более чем у 90% больных.

Методика инфракрасной флюоресцентной визуализации ИЦЗ в лимфатических сосудах и ЛУ предложена H.Lim и N.Soter еще в 1993 г. [35]. Однако клиническое использование метода начато совсем недавно. К настоящему времени опубликованы всего 4 англоязычные работы (2 статьи и 2 тезиса), посвященные флюоресцентной визуализации СЛУ при раке легкого [16, 24, 40, 58].

S.Yamashita и соавт. [58] в 2011 г. представили результаты применения флюоресцентной ИЦЗ диагностики СЛУ при раке легкого I стадии. Раствор ИЦЗ инъецировали вокруг опухоли в количестве 2 мл в концентрации 5 мг/мл. Выявляемость СЛУ составила 81% у 31 пациента. В среднем, визуализировались 1,3 СЛУ на пациента. Только у 1 пациента выявленный при флюоресценции СЛУ был визуализирован макроскопически в белом свете.

Американские исследователи D.M.Gilmore и соавт. [16] отмечают простоту методики флюоресцентной визуализации ИЦЗ, отсутствие недостатков, характерных для применения радиоизотопного метода, а также сопоставимую с ним выявляемость СЛУ. Раствор ИЦЗ в различных концентрациях вводили в 4 точках вокруг опухоли у 33 больных с немелкоклеточным раком легкого I и II стадии. Информативность оказалась максимальной при большей из сравниваемых концентраций введенного ИЦЗ (2,5 мг — 100%). У 15 пациентов идентифицировано 26 СЛУ, при этом 7 из них были из группы N2. Из 26 СЛУ в 7 были обнаружены метастазы. Ни у одного из пациентов без метастатического поражения СЛУ метастазы в других ЛУ выявлены не были. Авторы, однако, акцентируют внимание на необходимости тщательного анализа методики, ставят вопрос о кратковременной искусственной вентиляции легкого после инъекции ИЦЗ для лучшего

его распространения по лимфатическим сосудам; необходимости выждать до 5 мин после инъекции для профилактики повреждения лимфатических протоков и др.

Следует отметить, что развитие флюоресцентной ИЦЗ-диагностики напрямую связано с наличием соответствующего оборудования. К настоящему времени разработаны ряд приборов. Часть из них предназначены для проведения открытых полостных операций [33]. В этом случае они оснащаются специализированными штативами, позволяющими располагать детекторную часть аппаратуры над операционным полем и удобно ей манипулировать. Возможность проникновения инфракрасного излучения в глубину ткани способствует применению этих приборов также для визуализации СЛУ через кожу [43]. Для решения микрохирургических задач в состав прибора включают операционные микроскопы [13, 14], а при проведении минимально инвазивных операций — эндоскопы [20, 56]. Кроме того, для визуализации инфракрасного флюоресцентного изображения, невидимого невооруженным глазом, требуются специальные телевизионные камеры, а для отображения — мониторы. Поскольку исходная картина распределения ИЦЗ в ткани монохромная, они могут быть черно-белыми [27, 41, 53]. Однако для правильной ориентации в операционном поле хирургу требуется одновременно с ИЦЗ-изображением видеть обычную картину (в белом свете). Для этого используются различные технические приемы, позволяющие отображать на одном цветном экране и флюоресцентное изображение, и изображение в белом свете [11, 20]. Специфические требования предъявляются также к источникам освещения — они должны обеспечивать освещение объекта инфракрасными лучами достаточно высокой плотности мощности и спектральной чистоты, что необходимо для возбуждения относительно слабой ИЦЗ-флюоресценции. Для этих целей в основном используют инфракрасные светодиоды и полупроводниковые лазеры с длиной волны излучения около 800 нм [27, 33].

Как отмечено выше, надежная интраоперационная идентификация СЛУ у больных раком легкого с последующим патоморфологическим исследованием может способствовать оптимизации хирургической тактики и повышению выживаемости путем выявления групп больных, которым будет показано проведение адьювантной терапии [4]. Поиск СЛУ с использованием метода флюоресцентной диагностики может позволить достичь этого результата. Проводимые исследования должны уточнить информативность и эффективность методики, определить оптимальные дозировки ИЦЗ, а также эффект адьювантной терапии при наличии микрометастазов и метастазов в СЛУ. Использование ближнего инфракрасного спектра света и нанотехнологий обещает не только совершенствовать способы изучения лимфодренажа, но потенциально объединить картирование лимфатического русла с терапевтической доставкой противоопухолевых лекарств [31].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акопов А. Л. Недостатки и противоречия современной системы стадирования рака легкого // Вопр. онкол. 2006. № 1. С. 107–114.
2. Акопов А. Л. Операционная диагностика степени лимфогенного метастазирования рака легкого // Вестн. хир. 2007. № 2. С. 105–109.
3. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Аллахвердиев А. К. Систематическая медиастинальная лимфатическая диссекция — стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого I, II и IIIa стадии // Пульмонология. 2007. № 3. С. 72–76.
4. Колбанов К. И., Трахтенберг А. Х., Пикин О. В. и др. К вопросу о стандартах лечения больных немелкоклеточным раком легкого с регионарными внутригрудными метастазами // Онкология. Журн. им. П. А. Герцена. 2014. № 2. С. 3–7.
5. Abels C., Karrer S., Bäumler W. et al. Indocyanine green and laser light for the treatment of AIDS-associated cutaneous Kaposi's sarcoma // Br. J. Cancer. 1998. Vol. 77. P. 1021–1024.
6. Alander J. T., Kaartinen I., Laakso A. et al. Review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery // Int. J. Biomed. Imaging. 2012. Vol. 12. P. 1–26.
7. Alex J. C., Weaver D. L., Fairbank J. T. et al. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma // Surg. Oncol. 1993. Vol. 2. P. 303–308.
8. Baumler W., Abels C., Karrer S. et al. Photo-oxidative killing of human colonic cancer cells using indocyanine green and infrared light // Br. J. Cancer. 1999. Vol. 80. P. 360–363.
9. Bilchik A. J., Giuliano A., Essner R. et al. Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms // Cancer J. Sci. Am. 1998. Vol. 4. P. 351–358.
10. Cabañas R. M. An approach for the treatment of penile carcinoma // Cancer. 1977. Vol. 39. P. 456–466.
11. Chen Z., Zhu N., Pacheco S. et al. Single camera imaging system for color and near-infrared fluorescence image guided surgery // Biomedical optics express. 2014. Vol. 5. P. 2791–2797.
12. Christensen B., Blichert-Toft M., Siemssen O. J. Reliability of axillary lymph node scintiphotography in suspected carcinoma of the breast // Br. J. Surg. 1980. Vol. 67. P. 667–668.
13. Crane L. M., Themelis G., Arts H. J. et al. Intraoperative near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node detection in vulvar cancer: first clinical results // Gynecologic Oncology. 2011. Vol. 120. P. 291–295.
14. Crane L. M., Themelis G., Pleijhuis R. G. et al. Intraoperative multispectral fluorescence imaging for the detection of the sentinel lymph node in cervical cancer: a novel concept // Mol. Imaging Biol. 2011. Vol. 13. P. 1043–1049.
15. Gilchrist R. K. Fundamental factors governing lymphatic spread of carcinoma // Ann. Surg. 1940. Vol. 111. P. 630–639.
16. Gilmore D. M., Khullar O. V., Jaklitsch M. T. et al. Identification of metastatic nodal disease in a phase 1 dose-escalation trial of

intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer using near-infrared imaging // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2013. Vol. 146. P. 562–570.
17. Gioux S., Choi H.S., Frangioni J.V. Image-guided surgery using invisible near-infrared light: fundamentals of clinical translation // Molecular Imaging. 2010. Vol. 9. P. 237–255.
18. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer // Ann. Surg. 1994. Vol. 220. P. 391–401.
19. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H. et al. Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid // Cancer. 1960. № 13. P. 77–78.
20. Gray D.C., Kim E.M., Cotero V.E. et al. Dual-mode laparoscopic fluorescence image-guided surgery using a single camera // Biomedical optics express. 2012. Vol. 3. P. 1880–1189.
21. Halsted W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894 // Johns Hopkins Hosp. Bull. 1894. № 4. P. 297–323.
22. Hirche C., Dresel S., Krempien R. et al. Sentinel node biopsy by indocyanine green retention fluorescence detection for inguinal lymph node staging of anal cancer: preliminary experience // Ann. Surg. Oncol. 2010. Vol. 17. P. 2357–2362.
23. Hutteman M., Mieog J.S.D., Van der Vorst J.R. et al. Randomized, double-blind comparison of indocyanine green with or without albumin premixing for near-infrared fluorescence imaging of sentinel lymph nodes in breast cancer patients // Breast Cancer Research and Treatment. 2011. Vol. 127. P. 163–170.
24. Ichinose S., Usuda J., Maehara S. et al. Sentinel node navigation surgery (SNNS) using indocyanine green (ICG) and near infrared spectroscopy in lung cancer // J. Thorac. Oncol. 2009. № 4. P. 563 S.
25. Inoue S., Shiina H., Arichi N. et al. Identification of lymphatic pathway involved in the spreading of prostate cancer by fluorescence navigation approach with intraoperatively injected indocyanine green // J. Canad. Urolog. Ass. 2011. Vol. 5. P. 254–259.
26. Ito N., Fukuta M., Tokushima T. et al. Sentinel node navigation surgery using indocyanine green in patients with lung cancer // Surgery Today. 2004. Vol. 34. P. 581–585.
27. Jain V., Phillips B.T., Conkling N. et al. Sentinel lymph node detection using laser-assisted indocyanine green dye lymphangiography in patients with melanoma // Int. J. Surg. Oncol. 2013. Vol. 13. P. 1–4.
28. Kapteijn B.A.E., Nieweg O.E., Peterse J.L. et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer // Eur. J. Surg. Oncol. 1998. Vol. 24. P. 427–430.
29. Karrer S., Abels C., Bäumler W. et al. Photochemotherapie von kutanen Rektumkarzinom- Metastasen mit Indocyaningrun [photochemotherapy with indocyanine green in cutaneous metastases of rectal carcinoma] // Deutsche medizinische Wochenschrift. 1997. Vol. 122. P. 1111–1114.
30. Kett K., Varga G., Lukács L. Direct lymphography of the breast // Lymphology. 1970. № 1. P. 3–12.
31. Khullar O.V., Griset A.P., Gibbs-Strauss S.L. et al. Nanoparticle migration and delivery of Paclitaxel to regional lymph nodes in a large animal model // J. Am. Coll. Surg. 2012. Vol. 214. P. 328–337.
32. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C. et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe // Surg. Oncol. 1993. Vol. 2. P. 335–339.
33. Kubota K., Yoshida M., Kuroda J. et al. Application of the HyperEye Medical System for esophageal cancer surgery: a preliminary report // Surg. Today. 2013. Vol. 43. P. 215–220.
34. Kubuschok B., Passlick B., Izbicki J.R. et al. Disseminated tumor cells in lymph nodes as a determinant for survival in surgically resected non–small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. P. 19–24.
35. Lardinois D., Brack T., Gaspert A. et al. Bronchoscopic radioisotope injection for sentinel lymph-node mapping in potentially resectable non-small-cell lung cancer // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003. Vol. 23. P. 824–827.
36. Lim H.W., Soter N.A. Clinical Photomedicine. New York, NY, USA: Dekker Inc., 1993. P. 485.
37. Liptay M.J., D'Amico T.A., Nwogu C. et al. Intraoperative sentinel node mapping with technitium-99 in lung cancer: results of CALGB 140203 multicenter phase II trial // J. Thorac. Oncol. 2009. Vol. 4. P. 198–202.
38. Liptay M.J., Master G.A., Winchester D.J. et al. Intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 70. P. 384–389.
39. Little A., DeHoyos A., Kirgan D.M. et al. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999. Vol. 117. P. 220–224.
40. Matsuoka H., Kondo K., Takizawa H. et al. Sentinel lymph nodes detection using indocyanine green in patients with lung cancer // J. Thorac. Oncol. 2009. Vol. 4. P. S562–563.
41. McGreevy J.M., Cannon M.J., Grissom C.B. Minimally invasive lymphatic mapping using fluorescently labeled vitamin B12 // J. Surg. Res. 2003. Vol. 111. P. 38–44.
42. Miyashiro I., Miyoshi N., Hiratsuka M. et al. Detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging: comparison with infrared imaging // Ann. Surg. Oncol. 2008. Vol. 15. P. 1640–1643.
43. Mizukami T., Fujiwara M., Suzuki A. et al. Sentinel lymph node detection by indocyanine green fluorescence imaging in skin cancer patients: technical refinement // The Open Surg. Oncol. J. 2010. Vol. 2. P. 57–61.
44. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // Arch. Surg. 1992. Vol. 127. P. 392–399.
45. Nakagawa T., Minamiya Y., Katayose Y. et al. A novel method for sentinel lymph node mapping using magnetite in patients with non-small cell lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. Vol. 126. P. 563–567.
46. Noromi H. Sentinel lymph node mapping in lung cancer: the Japanese experience // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2009. Vol. 21. P. 316–322.
47. Reintgen D.S., Cruse C.W., Wells K.E. et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases // Ann. Surg. 1994. Vol. 220. P. 759–767.
48. Riquet M., Hidden G., Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989. Vol. 97. P. 623–632.
49. Schmidt F.E., Woltering E.A., Webb W.R. et al. Sentinel nodal assessment in patients with carcinoma of the lung // Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74. P. 870–875.
50. Sugi K., Fukuda M., Nakamura H. et al. Comparison of three tracers for detecting sentinel lymph nodes in patients with clinical N0 lung cancer // Lung Cancer. 2003. Vol. 39. P. 37–40.
51. Taghizadeh Kermania A., Bagheri R., Tehranian S. et al. Accuracy of sentinel node biopsy in the staging of non-small cell lung carcinomas: Systematic review and meta-analysis of the literature // Lung Cancer. 2013. Vol. 80. P. 5–14.
52. Takizawa T., Terashima M., Koike T. et al. Lymph node metastasis in small peripheral adenocarcinoma of the lung // Thorac. Cardiovasc. Surg. 1998. Vol. 116. P. 276–280.
53. Tanaka E., Choi H.S., Fujii H. et al. Image-guided oncologic surgery using invisible light: completed pre-clinical development for sentinel lymph node mapping // Ann. Surg. Oncol. 2006. Vol. 13. Vol. 12. P. 1671–1681.
54. Tiffet O., Nicholson A.G., Khaddage A. et al. Feasibility of the detection of the sentinel lymph node in peripheral non-small cell

lung cancer with radio isotopic and blue dye techniques // Chest. 2005. Vol. 127. P. 443–448.

55. Tsujino Y., Mizumoto K., Matsuzaka Y. et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel nodes in extramammary Paget's disease and squamous cell carcinoma // J. Dermatol. 2009. Vol. 36. P. 90–94.
56. Van der Poel H. G., Buckle T., Brouwer O. R. et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer // Eur. Urol. 2011. Vol. 60. P. 826–833
57. Weissbach L., Boedefeld E. A. Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I // J. Urol. 1987. Vol. 138. P. 77–82.
58. Yamashita S. I., Tokuishi K., Miyawaki M. et al. Sentinel node navigation surgery by thoracoscopic fluorescence imaging system and molecular examination in non-small cell lung cancer // Ann. Surg. Oncol. 2012. Vol. 19. P. 728–733.
59. Zeidman I., Buss J. M. Experimental studies of the spread of cancer in the lymphatic system // Cancer Res. 1954. Vol. 14. P. 403–405.

Поступила в редакцию 24.09.2014 г.

A. L. Akopov, G. V. Papayan, I. V. Chistyakov

INTRAOPERATIVE DETECTION OF THE SENTINEL LYMPH NODES IN LUNG CANCER

St. Petersburg First Pavlov State Medical University

An analysis of the scientific data was made. It was used the literature devoted to the intraoperative visualization of the sentinel lymph nodes in patients with lung cancer. Correct detection of such lymph nodes with following pathologic investigation allowed limiting the volume of lympho-dissection in a number of patients. There is the possibility of maximal in-depth study of the sentinel lymph nodes by purposeful application of most sensible pathologic and molecular methods for detection their micrometastatic lesions. At the same time the treatment strategy and prognosis could be determined. The authors present the results of an application of dye techniques, radioactive preparation and fluorescence imaging for sentinel lymph node detection. Advantages and disadvantages of the methods are shown in the article. There are validated the prospects of technical development, study of information value of new applications and the most perspective method of fluorescence indocyanine green visualization by lymph outflow.

Key words: *lung cancer, sentinel lymph node, indocyanine, fluorescence*