

Το λεμφικό σύστημα και η λεμφοσπινθηρογράφηση

Περίληψη

Από τον Ιπποκράτη μέχρι σήμερα και από την ανατομία στη φυσιολογία, στην παθοφυσιολογία και στην απεικόνιση, το λεμφικό σύστημα αποτελεί πεδίο έρευνας και πηγή αντικρουόμενων απόψεων. Η παρούσα ανασκόπηση περιγράφει τα ιστορικά δεδομένα της πρώτης περιγραφής του λεμφικού συστήματος μέχρι και τις πρόσφατες εξελίξεις της λεμφοσπινθηρογράφησης που αφορούν το φρουρό λεμφαδένα και την εφαρμογή της διεγχειρητικώς.

Hell J Nucl Med 2009; 12(1): 87-89

Οι πρώτες αναφορές για το λεμφικό σύστημα σηματοδοτούνται στον 4^ο π.Χ. αιώνα και επικεντρώνονται αρχικά στην περιοχή του στομάχου από τον Ιπποκράτη, και γενικότερα στο σώμα από τον Αριστοτέλη, ο οποίος περιέγραψε δομές με άχρωμο υγρό που πορεύονται ανάμεσα στα αιμοφόρα αγγεία και στα νεύρα. Οι πρώτες αναφορές στους μασχαλιαίους, βουβωνικούς και μεσεντέριους λεμφαδένες και στο θύμο αδένα έγιναν κατά τον 1^ο-2^ο μ.Χ. αιώνα από τον Εφέσιο ιατρό Ρούφο, ως επίσης αναφορές στα λεμφαγγεία έγιναν κατά τον 3^ο αιώνα από τον Έλληνα ανατόμο Ηρόφιλο στην Αλεξάνδρεια και εξελίχθηκαν περαιτέρω από τον επίσης Έλληνα διάσημο ιατρό Γαληνό, τον 2^ο αιώνα του οποίου οι ιδέες κυριάρχησαν μέχρι το 17^ο αιώνα [1, 2]. Στο 1622 ανάγεται ο πρώτος ανατομικός, και μάλιστα έγχρωμος, άτλαντας του λεμφικού συστήματος, με βάση τις μελέτες του Ιταλού χειρουργού Gaspare Aselli. Το 1651 ο Jean Pecquet συμπεραίνει ότι η λέμφος εισχωρεί στο φλεβικό σύστημα δια του θωρακικού πόρου [1, 3]. Σε δημοσίευσή του, ο Thomas Bartholin, στον οποίο αποδίδεται ο όρος «λεμφαγγεία», υποστηρίζει ότι βρίσκονται σ' όλο το σώμα και όχι μόνο στο ήπαρ [3]. Ο Ολλανδός ανατόμος Frederick Ruysch, μαθητής του συμπατριώτη του Jan Swammerdam, δημοσιεύει το 1665 αναλυτική εικονογραφημένη περιγραφή της μορφολογίας και της λειτουργίας των βαλβίδων των λεμφαγγείων (*dilucidatio valvularum*), με βάση ενδαγγειακές ενέσεις κεριού και υπό μικροσκοπική παρακολούθηση. Αργότερα, κατά το 19^ο αιώνα, αποσαφηνίζεται ολοκληρωτικά από τον Virchow η αμυντική λειτουργία του εν λόγω συστήματος, θέτοντας τις βάσεις για τη συσχέτιση του λεμφικού συστήματος με την καρκινική διασπορά [4, 5].

Ο Γάλλος ανατόμος MPC Sappey (1874) χαρτογράφησε και κατέγραψε την ανατομία του δικτύου των λεμφαγγείων στο δέρμα, ενιόντας ενδοδερμικά υδράργυρο σε πτώματα [6]. Από τις μελέτες αυτές προέκυψε ο διαχωρισμός του κορμού από μία νοητή γραμμή, που ονομάστηκε Sappey's line και εκτείνεται περιμετρικά σε εγκάρσιο επίπεδο, κατά μήκος της μέσης γραμμής του σώματος, από τον ομφαλό ως το 2^ο οσφυϊκό σπόνδυλο [6, 7]. Η γραμμή αυτή διαφοροποιεί την παροχέτευση των υπερκείμενων και υποκείμενων δερματικών βλαβών προς τους συστοίχους μασχαλιαίους και βουβωνικούς λεμφαδένες, αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, αν ένα κακόηθες δερματικό μελάνωμα εντοπίζεται 2,5cm εκατέρωθεν της μέσης γραμμής και εκατέρωθεν της γραμμής του Sappey, τότε μπορεί να παροχετεύει στη μασχαλιαία ή/και βουβωνική χώρα όχι μόνο συστοίχως αλλά και ετερόπλευρα [6]. Λόγω του μικρού μεγέθους τους, οι ανωτέρω περιοχές εκτιμήθηκαν ως άνευ κλινικής σημασίας. Αντίθετα, έκτοτε έχουν συχνά παρατηρηθεί πολύμορφα μοντέλα απορροής της λέμφου, αποδεικνύοντας ότι η παραπάνω πιο εκτεταμένη παροχέτευση καταλαμβάνει ακόμη μεγαλύτερη ανατομική έκταση. Άρα, ο κλινικός ιατρός δεν μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια την πορεία της λεμφικής απορροής, με εξαίρεση τις βλάβες που εντοπίζονται σε απόσταση 11cm από τη γραμμή του Sappey ή τη μέση γραμμή [8]. Συνακολούθως, η ακριβής εντόπιση των επιχώριων λεμφαδένων, κυρίως για περιοχές της κεφαλής, του τραχήλου και του κορμού, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί χωρίς την απεικόνιση του δικτύου των λεμφαγγείων. Έχει αποδειχθεί ότι η ανατομικά προβλεπόμενη λεμφική αποχέτευση πρωτοπαθών εστιών που αντιστοιχεί στο αναλογικά σύμφωνο σπινθηρογράφημα-concordant scan, μπορεί να διαφέρει του πραγματικού μοντέλου απορροής στο σπινθηρογράφημα και τότε ονομάζεται ασύμφωνο-discordant scan. Αυτό συμβαίνει σε ποσοστό 60% για περιοχές της

Πιπίτσα Βαλσαμάκη

Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,
Νοσοκομείο «Παμμακάριστος»
Αθηνών

☆☆☆

Λέξεις κλειδιά: Λεμφικά
αγγεία – Λεμφικό σύστημα
– Λεμφοσπινθηρογράφημα

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Πιπίτσα Βαλσαμάκη,
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής
Νοσοκομείο «Παμμακάριστος»
Ιακωβάτων 43, 11144, Αθήνα.
Τηλ: 210 2001331
E-mail: pivals@gmail.com

Υποβλήθηκε:

1 Μαρτίου 2009

Έγινε δεκτή τροποποιημένη:

15 Μαρτίου 2009

κεφαλής και του τραχήλου, και 32% για τον κορμό [8, 9]. Επιπλέον σε ασθενείς με δερματικό μελάνωμα του κάτω άκρου, η ακτινοθεραπεία ή/και η ανάπτυξη οιδήματος μετά από βουβωνική λεμφαδενεκτομή, ενδεχομένως να επιφέρουν μεταβολές της λεμφικής παροχέτευσης, οι οποίες θα αναδειχθούν με το λεμφοσπινθηρογράφημα, καθοδηγώντας τη φυσιοθεραπεία ή/και τη χειρουργική της αποκατάστασης [9, 10]. Υπό διερεύνηση βρίσκονται οι οδοί λεμφικής απορροής σε διάφορες περιοχές του σώματος και σε έδαφος άλλων συμπαγών νεοπλασμάτων. Αναφέρεται για παράδειγμα ότι το υποθηλαίο πλέγμα του Sappey και το πλέγμα της εν τω βάθει περιτονίας συνδέονται μέσω ινωδών ταινιών, που διαπερνούν το μαζικό ιστό [11]. Φαίνεται επίσης ότι τα λεμφαγγεία που προέρχονται από την κατώτερη περιοχή του άνω κορμού έχουν στενή χωρική σύνδεση με το μαζικό ιστό και μοιάζουν να παίζουν ρόλο-κλειδί στη λεμφική απορροή του μαστού [12].

Η πρώτη λεμφο-αυτοραδιογραφική μελέτη επιτεύχθηκε πριν από 56 χρόνια, μετά από τη χορήγηση ραδιοεπισημασμένου κολλοειδούς χρυσού στο διάμεσο ιστό κουνελιών, από τους Sherman και Ter-Pogossian, οι οποίοι επιβεβαίωσαν την υπόθεση του Sappey για τον τακτικό και προβλέψιμο τρόπο της λεμφικής αποχέτευσης [13]. Αργότερα, το 1977, η σύλληψη της ιδέας του φρουρού λεμφαδένα και της προγνωστικής αξίας της βιοψίας του, με τη διενέργεια λεμφαγγειογραφίας αντιθέσεως από τον Cabanas, συγκέντρωσε το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας, που κινητοποιήθηκε προς την εξέλιξη και ευρεία εφαρμογή της μεθόδου [14]. Ως φρουρός ορίζεται ο ή οι λεμφαδένες που πρώτος ή πρώτοι παροχετεύουν τη λέμφο από τον όγκο και μετά από βιοψία, «προβλέπουν» την ύπαρξη ή την απουσία μεταστάσεων στην επιχώρια και στις απομακρυσμένες λεμφικές δεξαμενές. Πρώτοι οι Morton και συνεργάτες (1992) εντόπισαν διεγχειρητικά το φρουρό λεμφαδένα στο 82% ασθενών με δερματικό μελάνωμα, με την τεχνική της κυανής χρωστικής (vital blue dye) [15]. Εντούτοις η τεχνική αυτή ενδέχεται να αποτύχει να εντοπίσει το φρουρό λεμφαδένα ως και σε 20% των περιπτώσεων, ακόμη και σε έμπειρα χέρια [16]. Κατά την επόμενη χρονιά, οι Alex και συνεργάτες περιέγραψαν τη λεμφική χαρτογράφηση στο δερματικό μελάνωμα, με τη χρήση φορητού γ-ανιχνευτή για την εντόπιση θείουχο μικροκολλοειδούς διαλύματος ραδιενεργού τεχνητίου (technetium-99m sulfur colloid- $^{99m}\text{Tc-SC}$) στο φρουρό λεμφαδένα [17]. Παρατήρησαν επίσης τα εγγενή πλεονεκτήματα της διαδικασίας αυτής, όπως την ταχύτητα, την ευχερή διενέργεια, ακόμη και από χειρουργικό προσωπικό χωρίς μεγάλη πείρα, και την ελαχιστοποίηση της επεμβατικότητας.

Δεδομένης της προγνωστικής αξίας της κατάστασης των επιχωρίων λεμφαδένων, για την ανίχνευση διογκωμένων διηθημένων λεμφαδένων στην κλινική ρουτίνα, χρησιμοποιούνται σήμερα ακτινολογικές μέθοδοι όπως είναι οι υπέρηχοι, η αξονική τομογραφία, η τομογραφία μαγνητικού συντονισμού αλλά και οι τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής όπως η σπινθηρογράφηση με ραδιενεργό κιτρικό γάλλιο-67 ($^{67}\text{Ga-Citrate}$), με τεχνητίο-99m methoxy isobutyl isonitrile ($^{99m}\text{Tc-MIBI}$), ανοσοσπινθηρογράφηση και fluorine-18-fluorodeoxyglucose-

positron emission tomography ($^{18}\text{F-FDG-PET}$) και κολλοειδή διαλύματα, όπως το θείουχο κολλοειδές του αντιμονίου. Επίσης εφαρμόζεται η τεχνική του φορητού γ-ανιχνευτή στο χειρουργικό πεδίο [16, 18-21]. Η απεικόνιση της ροής της λέμφου και του φρουρού λεμφαδένα και η ελάχιστη επεμβατική τεχνική της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα συμβάλλουν σήμερα στη σταδιοποίηση και στην επανεκτίμηση της πρόγνωσης και καθοδηγούν το σχεδιασμό της χειρουργικής θεραπευτικής αγωγής σε συμπαγείς κακοήθεις νεοπλασίες, όπως το δερματικό μελάνωμα και ο καρκίνος του μαστού [22-25].

Βιβλιογραφία

- Ambrose C. Immunology's first priority dispute—an account of the 17th century Rudbeck–Bartholin feud. *Cellular Immunology* 2006; 242: 1.
- Fanou MYZ, Phillips AJ, Windsor JA. Mesenteric Lymph: The Bridge to Future Management of Critical Illness. *Journal of the Pancreas* 2007; 8: 374–399.
- Aselli P, Pecquet A, Rudbeck N, Bartholin S (Chapter 3). *A History of the Discovery of the Circulation of the Blood*. Rickey, Mallory & company; 1859 pp. 67–99.
- Lord RSA. The white veins: conceptual difficulties in the history of the lymphatics. *Maccabean Prize Essay* 1967; 174-184.
- Olry R, Motomiya K, Mascagni P et al, Ernest Alexandra Lauth and Marie Philibert Constant Sappey on the Dissection and Injection of the Lymphatics. *J Int Soc Plastination* 1997; 12: 4-7.
- Sappey MPC. *Anatomie, Physiologie, Pathologie, des Vaisseaux Lymphatiques Consideres chez l'Homme et les Vertebres*. Paris, France: De-Lahaye Publishing Co; 1874.
- Medalie NS, Ackerman AB. Sentinel lymph node biopsy has no benefit for patients with primary cutaneous melanoma metastatic to a lymph node: an assertion based on comprehensive, critical analysis: part I. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 399-417.
- Norman J, Cruse CW, Espinosa C et al. Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. *Am J Surg*. 1991; 162: 432–437.
- Kuwajerwala NK, Dwivei A, Abbarah T et al. *Sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma*. e-Medicine. Last updated 22-05-2008.
- Rees WV, Robinson DS, Holmes EC, Morton DL. Altered lymphatic drainage following lymphadenectomy. *Cancer* 1980; 45: 3045-3049.
- Kumar R, Bozkurt MF, Zhuang H, Alavi A. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Breast Cancer. Review article. *Indian Journal of Cancer* 2003; 40: 60-66.
- Suami H, O'Neill J, Pan W-R, Taylor GI. Superficial Lymphatic System of the Upper Torso: Preliminary Radiographic Results in Human Cadavers. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2008; 121: 1231-1239.
- Sherman A, Ter-Pogossian M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953; 6: 1238-1240.
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
- Keshggar MRS, Waddington WA, Lakhani SR, Ell PJ. *The Sentinel Node in Surgical Oncology*. 1st edn. London: Springer 1999.
- Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT et al. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2: 303-308.
- Γραμματικός Φ, Καρακατσάνης Κ, Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου Α, Άρσος Γ. *Πυρηνική Ιατρική*. 1^η έκδ. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Ζήτη 2001; 182-186.

19. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Liem I et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 156-160.
20. Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S et al. Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg* 1997; 21: 788-793.
21. Uren RF, Hofman-Giles RB, Shaw HM et al. Lymphoscintigraphy in high risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993; 34: 1435-1440.
22. Stipsanelli E, Valsamaki P. Monoclonal antibodies: old and new trends in breast cancer imaging and therapeutic approach. *Hell J Nucl Med* 2005; 8: 103-108.
23. Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, Huszno B. Current application of sentinel lymph node lymphoscintigraphy to detect various cancer metastases. *Hell J Nucl Med* 2006; 9: 5-9.
24. Mariolis-Sapsakos T, Malamitsi J, Yakoumakis E, Orfanos F. Is sentinel node mapping useful in anorectal melanoma? *Hell J Nucl Med* 2008; 11: 39-42.



Brief Historical Review

Lymphatic system and lymphoscintigraphy

Pipitsa Valsamaki

Abstract

Starting from Hippocrates era, the lymphatic system has been an interesting area of study for its anatomy, physiology, pathophysiology and imaging. The present review describes the history of the lymphatic system and lymphoscintigraphy. Lymphoscintigraphy comprises a simple, non-invasive imaging method of the lymphatic system and the sentinel lymph node or nodes. Additionally the intra-operative gamma-probe detection and the blue dye technique are also presented. The nuclear methods have been incorporated in the algorithm of the diagnostic approach and the therapeutic treatment of cutaneous melanoma and breast cancer, while further experience is warranted in other solid malignancies.

Hell J Nucl Med 2009; 12(1): 87-89

Keywords: Lymph vessels – Lymphatic system – Lymphoscintigraphy

Correspondence address:

Pipitsa Valsamaki
 Department of Nuclear Medicine, "Pammakaristos" Hospital
 Iakovaton 43, 11144, Athens.
 Tel: +30 210 2001331, E-mail: pivals@gmail.com

