

На правах рукописи

Ляпунов Александр Юрьевич

**РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ
УЗЛОВ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ
МАТКИ У БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научные руководители:

Чернов Владимир Иванович, доктор
медицинских наук, профессор

Чернышова Алена Леонидовна,
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Красильников Сергей Эдуардович, доктор
медицинских наук, Федеральное
государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, кафедра онкологии,
профессор кафедры

Новиков Сергей Николаевич, доктор
медицинских наук, Федеральное
государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии имени Н.Н.
Петрова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, научное отделение
радиационной онкологии и ядерной медицины,
заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634050, г. Томск, пер Кооперативный, 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Томского НИМЦ <http://www.onco.tnmc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Фролова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак шейки матки занимает пятое место (5,3%) в общей структуре онкологической патологии у женщин и первое место (21,9%) в возрастной категории от 15 до 39 лет (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2014). При этом обращает на себя особое внимание рост числа больных раком шейки матки среди женщин моложе 40 лет, с заметным повышением заболеваемости раком шейки матки (РШМ) в группе женщин до 29 лет, составляющим 2,1% в год (Курунова И.И., Боровская Т.Ф., 2015).

Традиционное противоопухолевое лечение при начальных стадиях рака шейки матки позволяет в подавляющем большинстве случаев сохранить жизнь пациентки, однако приводит к необратимой утрате фертильности, что многократно снижает качество жизни молодых женщин, не реализовавших ранее репродуктивную функцию (Ungar L., Palfalvi L. et al., 2014). В последнее десятилетие для лечения инвазивного рака шейки матки IA2–IB2 стадии по классификации FIGO у молодых больных все более широко внедряется органосохраняющая операция – радикальная абдоминальная трахелэктомия (PAT) (Rob L., Skara P., Robova H., 2013).

Суть радикальной абдоминальной трахелэктомии состоит в полном удалении шейки матки с окологеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами. В первую очередь выполняют тазовую лимфаденэктомию и удаленные лимфоузлы подвергают срочному гистологическому исследованию (Brown A.J., Shah S.J. et al., 2016). В зависимости от его результатов ход операции корректируется. В случае метастатического поражения лимфоузлов объем операции изменяется до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников (Barahmeh S. et al., 2013). При благоприятном результате – отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах – выполняют второй этап радикальной абдоминальной трахелэктомии – удаление шейки матки с парацервикальной, параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища (Brown A.J., Shah S.J. et al., 2016).

Особенно важным является возможность визуализации и оценки состояния лимфоузлов непосредственно в ходе хирургического удаления опухолей с целью выявления лимфогенного метастазирования при злокачественных новообразованиях шейки матки (Lennox G.K., Covens A. et al., 2017).

В связи с вышеизложенным концепция определения сторожевых лимфоузлов приобретает все большее признание и введена для многих локализаций опухолей в стандарты хирургического лечения Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) (Kadkhodayan S., Hasanzadeh M., Treglia G. et al., 2015). Сторожевые лимфатические узлы, фильтруя афферентную лимфу, становятся «капканом» для злокачественных клеток, поэтому биопсия СЛУ (с последующим гистологическим исследованием) является объективным диагностическим критерием распространения злокачественного процесса (Cabanas R.M., 1977).

Применение радиоактивных нанокolloидов в онкологии основано на их способности быстрого и эффективного выявления СЛУ. Оптимальным методом выявления СЛУ считается использование нанокolloидов меченных технецием-99m для сцинтиграфического и радиометрического определения локализации лимфоузла (Ogawa S., Kobayashi H., Amada S. et al., 2010).

В нашей стране для выявления СЛУ применяется 99mTc-фитатный коллоид. Основным недостатком этого радиофармпрепарата (РФП) является невысокий уровень его аккумуляции в СЛУ (1–3% от введенной дозы) (Чернов В.И., Синилкин И.Г., Ширяев С.В., 2010).

Учитывая отсутствие зарегистрированных в Российской Федерации препаратов для визуализации СЛУ, в Томском НИМЦ и Томском политехническом университете в рамках проекта № 16.N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу») был разработан оригинальный РФП на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия ($^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$) для выявления сторожевых лимфатических узлов (Скуридин В.С., 2015).

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что появление метода точной клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов способствовало бы, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определению показаний к органосохраняющему лечению, а также более адресному применению адъювантной терапии, а значит, является актуальным научным направлением.

Степень разработанности темы

Неуклонно растущее число заболевших инвазивным раком шейки матки репродуктивного возраста является важной социально значимой проблемой, требующей особого внимания специалистов различных направлений (Bentivegna E. et al., 2016). В связи с этим, на протяжении

последних нескольких лет над решением внедрения и применения органосохраняющих и функционально-щадящих методик в отношении лечения инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста активно работали отечественные и иностранные ученые (Антипов В.А., 2011, Verheijen R.H.M., 2012). Выполнение радикальной абдоминальной трохелэктомии с детекцией сторожевых лимфатических узлов у больных с IA2–IB стадией рака шейки матки широко применяется в странах Европы, США и Японии, поскольку позволяет персонализировать объем оперативного вмешательства и определить показания к органосохраняющему лечению (Dursun P. et al., 2014). Для онкологии и лучевой диагностики остается особенно актуальным поиск новых радиофармпрепаратов, обладающих более высокими диагностическими показателями в выявлении сторожевых лимфатических узлов у пациенток с данной патологией (Buda A. et al., 2016).

Проблематике повышения эффективности метода определения сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных ученых, однако предложенные ими способы и препараты для выявления сторожевых узлов в ряде случаев обладают существенными недостатками, такими как дорогостоящее производство и низкие показатели чувствительности и специфичности (Lennox G.K. et al., 2017).

Все это диктует необходимость проведения дальнейших исследований в области лечения инвазивного рака шейки матки у пациенток репродуктивного возраста с применением методики выявления и биопсии сторожевых лимфатических узлов, а также разработки собственного радиофармпрепарата, отвечающего всем современным требованиям и обладающего высокими диагностическими характеристиками.

Цель исследования – изучить возможности применения радионуклидных методов визуализации сторожевых лимфатических узлов с применением $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ при органосохраняющем лечении больных раком шейки матки $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0$ – $\text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$ стадии репродуктивного возраста.

Задачи исследования

1. Оценить диагностическую эффективность ОФЭКТ и интраоперационной радиометрической индикации СЛУ с использованием ^{99m}Tc -фитатного коллоида и $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ при органосохраняющем лечении $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0$ – $\text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$ стадии рака шейки матки.

2. Выявить анатомо-топографические особенности локализации сторожевых лимфатических узлов при $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0$ – $\text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$ стадии рака шейки матки.

3. Оценить 3-летнюю общую, безрецидивную и безметастатическую выживаемость у женщин репродуктивного возраста, больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_{0-1}M_0$ стадии, в зависимости от состояния сторожевых лимфатических узлов.

4. Разработать алгоритм по использованию радионуклидных методов выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении больных $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии рака шейки матки.

Научная новизна

Впервые проведена клиническая апробация РФП на основе $^{99m}Tc-Al_2O_3$ для выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии. Доказано, что оптимальным РФП является $^{99m}Tc-Al_2O_3$, который в 4-6 раза активнее аккумулируется в СЛУ, по сравнению с ^{99m}Tc -фитатным коллоидом, что облегчает их скинтиграфическую и интраоперационную визуализацию.

Впервые показано, что наиболее часто СЛУ при раке шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии локализуются в проекции наружных подвздошных лимфатических узлов (51,5%) и в проекции запирательных лимфатических узлов (24,3%).

Доказано, что оценка состояния регионарных лимфатических коллекторов при раке шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии позволяет оптимизировать объем хирургического лечения у пациенток с данной патологией.

Установлено негативное влияние метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов на 3-летнюю безрецидивную выживаемость у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_{0-1}M_0$ стадии.

Теоритическая и практическая значимость работы

Проведены клинические исследования радиофармпрепарата на основе $^{99m}Tc-Al_2O_3$, доказано, что указанный РФП позволяет интраоперационно визуализировать сторожевые лимфатические узлы при хирургическом лечении рака шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии с чувствительностью 98,1% и специфичностью 100%, определены основные места локализации сторожевых лимфатических узлов у пациенток с данной патологией.

Доказано, что выявление и морфологическое исследование сторожевых лимфатических узлов у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии позволяет индивидуализировать объем оперативного вмешательства.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм определения сторожевых лимфатических узлов с применением $^{99m}Tc-Al_2O_3$ при хирургическом лечении рака шейки матки

$T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и интраоперационной радиометрической индикации.

Методология и методы исследования

В основе методологии диссертационной работы — современные практические и теоретические представления о методах выявления и роли состояния сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях.

Диссертация выполнялась в несколько этапов. Пациенткам был выполнен комплекс инструментальных, морфологических и лабораторных исследований для определения их общего состояния и для оценки состояния шейки матки. Всем пациенткам для выявления сторожевых лимфатических узлов проводилась однофотонная-эмиссионная компьютерная томография и интраоперационная радиометрическая индикация с последующей прямой радиометрией макропрепарата. В группе контроля для выявления СЛУ применялся ^{99m}Tc -фитатный коллоид, в основной группе $^{99m}Tc-Al_2O_3$. После проведенных скintiграфических и радиометрических исследований у 46 пациенток поражения сторожевых лимфатических узлов выявлено не было, у 14 пациенток было обнаружено метастатическое поражение СЛУ. В связи с чем, 46 пациенткам была выполнена органосохраняющая операция в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии и 14 пациенткам была выполнена конверсия в расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников и последующим адьювантным лечением. Все больные наблюдались в течение трех лет для оценки показателей 3-летней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости. Полученные результаты были проанализированы и обработаны корректными методами статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

Радионуклидные методы исследования сторожевых лимфатических узлов с использованием инновационного лимфотропного радиофармпрепарата на основе $^{99m}Tc-Al_2O_3$ позволяют с высокой эффективностью выявлять сторожевые лимфатические узлы при инвазивном раке шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии. Указанный радиофармпрепарат активно накапливается в сторожевых лимфатических узлах, что облегчает их скintiграфическую и интраоперационную радиометрическую визуализацию.

Выявление, биопсия и морфологическое исследование сторожевых лимфатических узлов при инвазивном раке шейки матки способствуют точной клинической оценке состояния регионарных лимфатических коллекторов, корректному определению стадии заболевания, а также индивидуализации объема оперативного вмешательства.

Степень достоверности результатов

Достоверность проведённого исследования подтверждается достаточным числом больных основной и контрольной групп (30 и 30 пациенток соответственно), высоким методологическим уровнем с использованием современных информативных методов исследования: клинических, диагностических, морфологических. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийском конкурсе молодых ученых по онкологии в рамках XVII Российского онкологического конгресса (Москва, 2014 год), на конкурсе молодых ученых имени Е.А. Шкаповой (Красноярск, 2015 г.), конгрессах Европейского общества ядерной медицины (Гамбург, 2015 г., Барселона, 2016 г.), II Петербургском онкологическом форуме (22–24 июня, 2016 г.), обществе рентгенологов (Томск, 9 февраля 2017 г.), обществе онкологов (Томск, 16 февраля 2017 г.), конкурсе молодых ученых-онкологов имени Н. Васильева (Томск, 28 апреля 2017 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Методика и алгоритм определения сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении инвазивного рака шейки матки с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и интраоперационной радиометрической индикации внедрены в клиническую практику НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Публикации

По теме опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования. Соискатель самостоятельно проводил комплекс сцинтиграфических и интраоперационных радиометрических исследований у пациенток вошедших в данное исследование. (Разработка дизайна исследования и определение методологии исследования, анализ и обобщение полученных данных, анализ данных литературы по теме диссертации, статистическая обработка материала, интерпретация результатов, в создании электронной базы, а также, в подготовке научных публикаций и оформлении диссертации).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, трех глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, и указателя литературы, включающего 159 источников, из них 37 отечественных и 122 иностранных. Работа содержит 12 таблиц и 34 рисунка.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 60 пациенток репродуктивного возраста ($34,1 \pm 8,4$ года) с морфологически верифицированным диагнозом рака шейки матки, которые с 2010 по 2015 год проходили обследование и лечение в отделении онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. По результатам комплексного обследования у всех пациенток была определена $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадия рака шейки матки.

Всем пациенткам, вошедшим в исследование, было проведено хирургическое лечение со скинтиграфической и интраоперационной визуализацией сторожевых лимфатических узлов. Все больные отбирались по строгим критериям.

Критерии включения больных:

1. Стадия рака шейки матки – $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$;
2. Репродуктивный возраст;
3. Желание сохранить репродуктивную функцию;
4. Подписанное информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Стадия рака шейки матки – II–IV стадии;
2. Наличие тяжелой сопутствующей патологии, препятствующей наступлению и неосложненному течению беременности и родов;
3. Отказ от участия в исследовании.

Все пациентки были разделены на две группы. Основную группу ($n=30$) составили пациентки, которым в период с 2014 по 2015 год было проведено хирургическое лечение с детекцией сторожевых лимфатических узлов с помощью инновационного радиофармпрепарата на основе $^{99m}Tc-Al_2O_3$. В этой группе пациенток средний возраст составил $30,5 \pm 6,1$ года и варьировал в пределах от 22 до 44 лет.

Группу контроля (n=30) составили пациентки, которым с 2010 по 2013 год также было проведено хирургическое лечение и которым для визуализации сторожевых лимфатических узлов шейки матки вводился радиоактивный препарат ^{99m}Tc -фитатный коллоид. Возрастной интервал в данной группе пациенток варьировал в пределах от 22 до 44 лет, при этом средний возраст составил $34,5 \pm 8,6$ года.

Методы исследования

На диагностическом этапе всем больным проводилось клинико-инструментальное исследование. Все пациентки были обследованы с помощью основных методов оценки состояния шейки матки, включающих традиционный морфологический метод, его модификацию (жидкостный морфологический анализ); ВПЧ-тестирование и кольпоскопию; обследование на наличие половых инфекций методом ПЦР; ИФА-методом определения HSP-60 IgGCh.trachomatis; онкопротеина p16ink4a.

Для выявления сторожевых лимфатических узлов всем пациенткам за сутки до операции в подслизистое пространство шейки матки вводился РФП (группе контроля – ^{99m}Tc -фитатный коллоид, основной группе – $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$;) в общей дозе 80 MBq (0,4 мл). Инъекции РФП выполнялись в 4 точках.

Всем больным выполнялось сцинтиграфическое исследование на гамма-камере (E.CAM 180, Siemens) через 18 ч после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) области таза. Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной компьютерной системы E.Soft фирмы “Siemens” (Германия) с получением трехмерного изображения брюшной полости, сагиттальных, поперечных и коронарных срезов.

Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда GammaFinder II® (США), путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах.

Интраоперационное определение СЛУ проводилось оперирующим хирургом после вскрытия забрюшинного пространства. Сторожевой лимфатический узел маркировался и отдельно направлялся на экспресс-морфологическое исследование. Далее проводилась подвздошно-тазовая лимфодиссекция в полном объеме, после выполнения которой материал повторно исследовался гамма-датчиком *ex vivo* для того, чтобы гарантировать, что был удален именно «сторожевой» лимфоузел.

По результатам экспресс-морфологического исследования решался вопрос о возможности проведения органосохраняющего лечения. В случае поражения регионарных лимфатических узлов и/или наличия опухолевых клеток по линии резекции производилась конверсия на расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладного программного пакета IBM SPSS statistics 20.0. Осуществлялся описательный и сравнительный анализ.

Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (\bar{X}), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me , $Q1$ - $Q3$) для не нормально и не симметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по Z-критерию Манна – Уитни для не нормально распределенных параметров. Для сравнения распределения качественных признаков использовали критерий χ^2 .

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

При определении диагностической эффективности метода в качестве референтного метода выступала прямая радиометрия макропрепарата. Диагностическая эффективность метода рассчитывалась по стандартным критериям: чувствительность, специфичность, точность, – в соответствии с рекомендациями научной группы ВОЗ (Женева, 1992).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с $99mTc$ -фитатным коллоидом и $99mTc-Al_2O_3$

В результате проведения ОФЭКТ с $99mTc$ -фитатным коллоидом удалось выявить 40 сторожевых лимфатических узлов у 26 (86,6%) пациенток. Уровень радиоактивности в месте введения радиофармпрепарата измерялся с помощью пакета программ рабочей платформы «Esoft» и составлял в среднем от 14000 до 18000 импульсов в секунду (cps). Уровень радиоактивности в проекции расположения сторожевых лимфатических узлов колебался от 180 до 420 cps. Аккумуляция РФП в проекции сторожевых лимфатических узлов по данным ОФЭКТ колебалась от 1 до 3% и составила $2 \pm 0,48\%$.

При выполнении ОФЭКТ с $99mTc-Al_2O_3$ удалось выявить 48 сторожевых узлов у 29 (96,6%) пациенток. Уровень радиоактивности в проекции шейки матки колебался в пределах от 10000 до 14000 cps. Радиоактивность в проекции очагов гиперфиксации, которым соответствовали

сторожевые лимфатические узлы, колебался от 500 до 700 cps. По нашим расчетам, степень аккумуляции радиофармпрепарата в сторожевых лимфатических узлах составила $6 \pm 1,5\%$ и колебалась от 5 до 7%.

В группе контроля (^{99m}Tc -фитатный коллоид) по данным ОФЭКТ было выявлено 40 СЛУ. По данным прямой радиометрии макропрепарата в указанной группе пациентов было выявлено 49 сторожевых лимфатических узлов. При последующем патоморфологическом исследовании макропрепарата было обнаружено 552 несторожевых лимфатических узлов.

В основной группе (^{99m}Tc - Al_2O_3) по данным ОФЭКТ выявили 48 СЛУ, по данным прямой радиометрии 54 сторожевых лимфатических узла, при патоморфологическом исследовании удаленного макропрепарата было обнаружено 543 несторожевых лимфатических узла (таб. 1).

Таблица 1 - Количество лимфатических узлов для расчета диагностических показателей ОФЭКТ

Диагностические решения	^{99m}Tc -фитатный коллоид	^{99m}Tc - Al_2O_3
Истинно положительные	40	48
Ложноотрицательные	9	6
Истинно отрицательные	552	543
Ложноположительные	0	0

При анализе результатов ОФЭКТ с ^{99m}Tc -фитатным коллоидом чувствительность метода составила 81,6%, специфичность – 100%, точность – 98,5%.

Чувствительность ОФЭКТ с применением ^{99m}Tc - Al_2O_3 составила 88,8%, специфичность – 100%, точность – 98,9%.

Интраоперационная детекция сторожевых лимфатических узлов с ^{99m}Tc -фитатным коллоидом и ^{99m}Tc - Al_2O_3

В группе контроля при интраоперационном исследовании с помощью ^{99m}Tc -фитатного коллоида уровень радиоактивности в месте введения колебался от 1200 до 1800 cps, в проекции СЛУ – от 40 до 100 cps. В результате интраоперационной радиометрии удалось выявить 43 сторожевых лимфатических узла у 26 пациенток, у четырех пациенток СЛУ выявить не удалось. В двух случаях это было связано с частичным замещением лимфоидной ткани опухолевыми массами (по результатам морфологического исследования) и в двух случаях – с низким уровнем аккумуляции радиофармпрепарата в проекции сторожевых узлов. Даже в случаях частичного замещения лимфоидной ткани опухолевыми массами при прямой радиометрии макропрепарата

определялся низкий уровень радиоактивности в проекции регионарных лимфатических узлов (10-12 cps). Данные ЛУ по результатам прямой радиометрии считались сторожевыми и отправлялись на срочное морфологическое исследование. Таким образом, при прямой радиометрии макропрепарата были выявлены 49 СЛУ. По данным интраоперационной радиометрической индикации и прямой радиометрии макропрепарата уровень аккумуляция ^{99m}Tc -фитатного коллоида в проекции СЛУ колебался от 3 до 5% и составил $4 \pm 0,9\%$.

В качестве референтного метода выступала прямая радиометрия макропрепарата, по данным которой в указанной группе пациенток было выявлено 49 сторожевых лимфатических узлов. С помощью патоморфологического исследования удаленного макропрепарата удалось обнаружить 552 несторожевых лимфатических узла.

В основной группе при проведении интраоперационной радиометрической индикации с помощью $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ удалось выявить 53 сторожевых лимфатических узла у 29 (96,6%) пациенток. Уровень гамма-излучения в месте введения составлял от 1600 до 2100 cps (количество счетов в секунду), в сторожевых лимфатических узлах этот показатель составил от 280 до 390 cps, уровень аккумуляции РФП при проведении радиометрического исследования в проекции СЛУ составлял $21 \pm 5,2\%$ и колебался от 18 до 24%. В случаи, когда СЛУ выявлен не был, при прямой радиометрии макропрепарата в проекции регионарных лимфатических узлов определялся низкий уровень радиоактивности на уровне 10-15 cps, данный ЛУ был расценен как сторожевой, промаркирован и отправлен на срочное морфологическое исследование, по результатам которого, были получены данные за его поражение.

Прямая радиометрия макропрепарата позволила обнаружить в этой группе пациенток 54 СЛУ. Патоморфологическое исследование выявило 543 несторожевых лимфатических узла (таб. 2).

Таблица 2 - Количество лимфатических узлов для расчета диагностических показателей интраоперационной детекции СЛУ

Диагностические решения	^{99m}Tc -фитатный коллоид	$^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$
Истинно положительные	43	53
Ложноотрицательные	6	1
Истинно отрицательные	552	543
Ложноположительные	0	0

При анализе результатов интраоперационной радиометрии с ^{99m}Tc -фитатным коллоидом чувствительность метода составила 87,7%, специфичность – 100%, точность – 98,9%.

Чувствительность интраоперационной радиометрической индикации СЛУ с применением ^{99m}Tc - Al_2O_3 составила 98,1%, специфичность – 100%, точность – 99,8%.

Таким образом высокие показатели аккумуляции разработанного РФП на основе ^{99m}Tc - Al_2O_3 $21 \pm 5,24\%$ статистически значимо превосходят таковые при применении ^{99m}Tc -фитатного коллоида $4 \pm 0,9\%$. Кроме того, радиофармпрепарат на основе ^{99m}Tc - Al_2O_3 позволяет выявлять сторожевые лимфатические узлы с чувствительностью 98,1%, в то время как показатели чувствительности применения ^{99m}Tc -фитатного коллоида составляют 87,7% ($p < 0,05$).

Применение радиофармпрепарата на основе ^{99m}Tc - Al_2O_3 показало, что исследуемый РФП может успешно использоваться для скintiграфической и интраоперационной визуализации сторожевых узлов при раке шейки матки.

В результате комплекса скintiграфических и радиометрических исследований пациенток обеих групп были выявлены следующие места локализаций сторожевых лимфатических узлов (рис. 1).

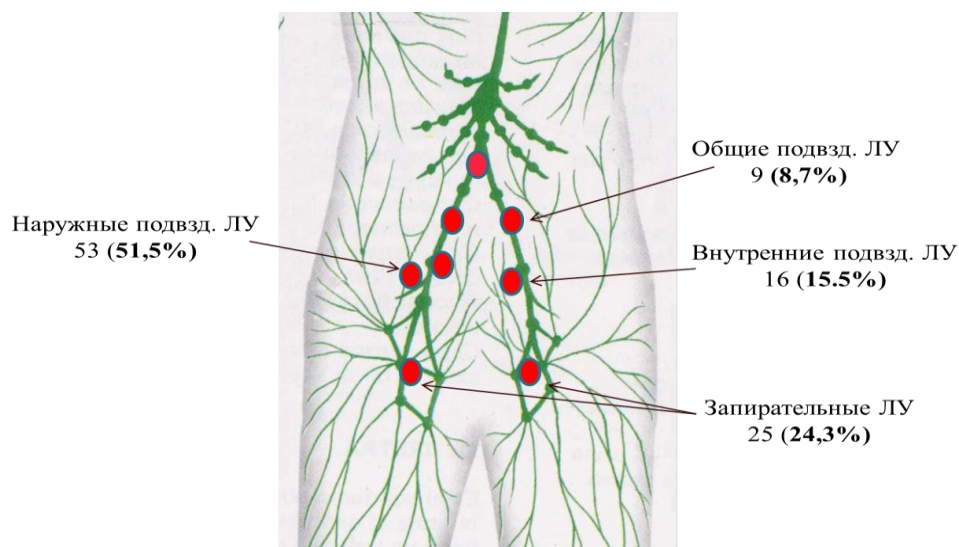


Рисунок 1 – Анатомо-топографические особенности выявленных СЛУ

Метастатическое поражение сторожевых лимфатических узлов интраоперационно было установлено у 14 (23%) пациенток, по семь пациенток в каждой группе. В связи с этим производилась конверсия трахелэктомии в расширенную экстирпацию матки с транспозицией

яичников. В случае метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов, количество пораженных ЛУ данного коллектора варьировало от 1 до 4. В трех случаях (2 случая в группе контроля и 1 случай в основной группе), когда СЛУ удалось выявить лишь с помощью прямой радиометрии макропрепарата, при морфологическом исследовании были обнаружены макрометастазы в данных СЛУ. В 11 случаях поражения СЛУ были установлены микрометастазы. В проведенном нами исследовании отсутствовал феномен «прыгающих» метастазов.

Анализ полученных данных позволил разработать алгоритм оценки сторожевых лимфатических узлов, содержащий проведение комплекса сцинтиграфических и радиометрических исследований, включающих в себя ОФЭКТ области таза, интраоперационную радиометрическую индикацию и прямую радиометрию макропрепарата с целью выявления СЛУ и определения показаний к органосохраняющему лечению или конверсии операции на расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников и последующим адьювантным лечением.

Роль состояния сторожевых лимфатических узлов

Внедрение процедуры детекции и биопсии сторожевых лимфатических узлов позволит оптимизировать объем оперативного вмешательства. Данная процедура позволит не удалять все лимфоузлы соответствующей области, а ограничиться удалением лишь СЛУ, притом, что в подавляющем большинстве случаев метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при начальных стадиях рака шейки матки не подтверждается, а значит, столь радикальное вмешательство оказывается необоснованным. Биопсия сторожевых лимфатических узлов редко приводит к осложнениям, в отличие от расширенной лимфодиссекции, при которой серьезно нарушается ток лимфы и травмируется большая площадь тканей, что зачастую приводит к росту интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Оценка онкологических результатов лечения

В качестве критериев для оценки эффективности проведенного лечения у больных раком шейки матки были выбраны показатели общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах. Для построения кривых безрецидивной выживаемости использовался лог-ранговый метод.

Онкологические результаты по результатам 3-х летнего наблюдения можно расценивать как удовлетворительные. Среди 60 пациенток с инвазивным раком шейки матки, включенных в исследование и прослеженных после операции в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии или расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников, установлено 2

рецидива (3,3%). Все пациентки, включенные в исследование, живы. Признаков отдаленного метастазирования выявлено не было за весь период наблюдения.

У 14 из 60 пациенток, вошедших в исследование были выявлены метастазы в сторожевых лимфатических узлах. У данной категории больных объем оперативного вмешательства был увеличен до расширенной экстирпации матки с подвздошно-тазовой лимфодиссекцией и последующим адъювантным лечением. Эффективность метода выявления и биопсии сторожевого лимфатического узла была подтверждена полным отсутствием признаков метастазирования в регионарные лимфатические узлы на всем протяжении наблюдения. В то же время в группе больных с поражением СЛУ было обнаружены два рецидива через 2 и 36 мес. с момента операции.

Таким образом, в проводимом нами исследовании трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе с отрицательными ЛУ составила 100% и 85,7% ($p < 0,05$) в группе с поражением регионарных лимфатических узлов (рис. 2).

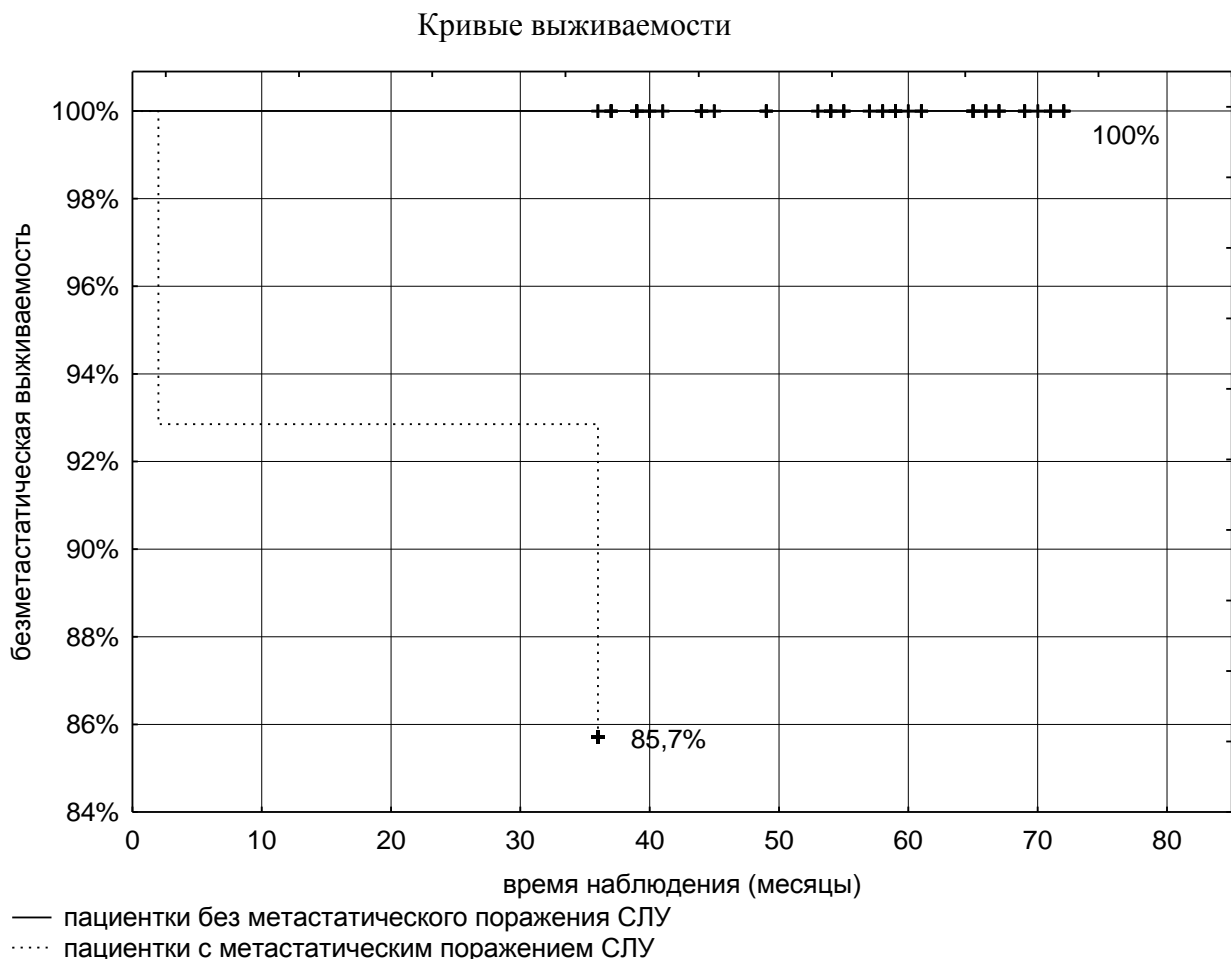


Рисунок 2 – Сравнение кривых выживаемости (лог-ранговый метод)

ВЫВОДЫ

1. Инновационный радиофармпрепарат на основе $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ превосходит ^{99m}Tc -фитатный коллоид по уровню аккумуляции РФП в сторожевых лимфатических узлах, что облегчает их сцинтиграфическую и радиометрическую визуализацию. Чувствительность интраоперационного выявления СЛУ с использованием $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ составляет 98,1% и статистически значимо ($p < 0,05$) превышает этот показатель для ^{99m}Tc -фитатного коллоида (87,7%).

2. Наиболее типичными локализациями СЛУ при инвазивном раке шейки матки $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$ стадии являются: наружные подвздошные лимфатические узлы – 51,5%, запирательные лимфатические узлы – 24,3%, внутренние подвздошные лимфатические узлы – 15,5% и общие подвздошные лимфатические узлы – 8,7% .

3. Наличие метастатического поражения СЛУ у больных инвазивным раком шейки матки снижает безрецидивную выживаемость до 85,7%, при значении этого показателя 100% ($p < 0,05$) у пациенток с интактными СЛУ. Оптимизация хирургического вмешательства по результатам исследования СЛУ позволяет сохранить 3-летнюю общую и безметастатическую выживаемость на уровне 100%.

4. Определение, биопсия и морфологическое исследование сторожевых лимфатических узлов у больных раком шейки матки $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$ стадии в соответствии с предложенным алгоритмом способствует точной клинической оценке состояния регионарных лимфатических узлов, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При органосохраняющем лечении пациенток с инвазивным раком шейки матки в объеме радикальной абдоминальной трохелэктомии рекомендовано применение методики определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата на основе $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ по следующему алгоритму (рис. 3).

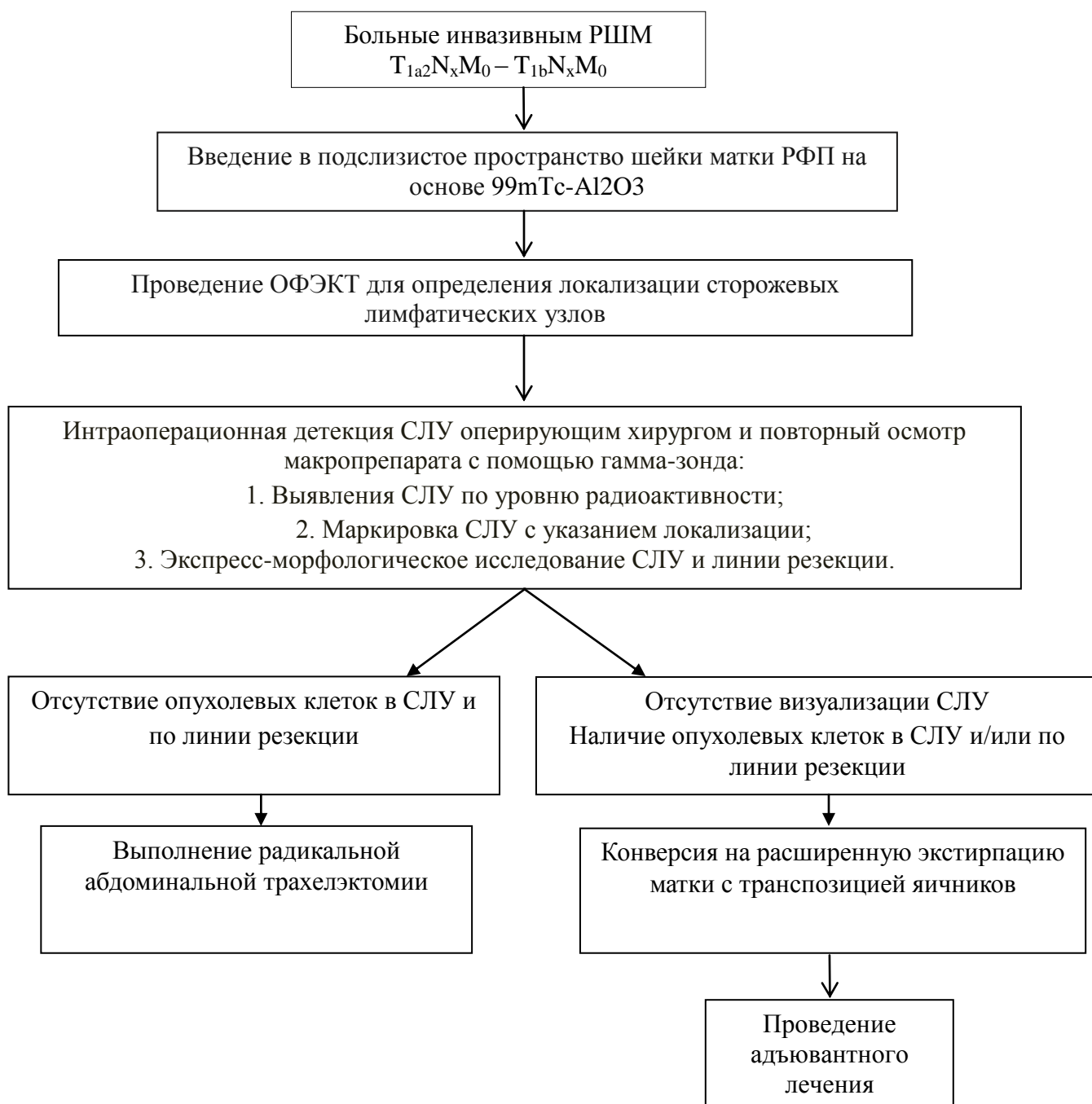


Рисунок 3 – Алгоритм оценки зон регионарного метастазирования опухоли с целью оптимизации объема оперативного лечения

2. При выполнении подвздошно-тазовой лимфодиссекции рекомендовано срочное морфологическое исследование удаленных сторожевых лимфатических узлов, с последующим плановым гистологическим исследованием.

3. В случае интраоперационного выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах и/или опухолевых клеток по линии резекции рекомендовано изменение объема операции до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников.

4. В случае отсутствия визуализации сторожевых лимфатических узлов с помощью сцинтиграфических и радиометрических методик рекомендовано выполнение подвздошно-тазовой лимфодиссекции в полном объеме ввиду высокого риска метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ляпунов, А.Ю. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки [Текст] / А.Л. Чернышова, А.Ю. Ляпунов, Л.А. Коломиец, В.И. Чернов, И.Г. Синилкин // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 28–33.
2. Ляпунов, А.Ю. Оптимизация объема хирургического лечения при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки [Текст] / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, И.Г. Синилкин, В.И. Чернов, О.В. Панкова, А.Ю. Ляпунов // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 25–30.
3. Ляпунов, А.Ю. Оптимизация объема хирургического лечения у больных раком шейки матки [Текст] / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, И.Г. Синилкин, В.И. Чернов, О.В. Панкова, А.Ю. Ляпунов // Сибирский научный медицинский журнал. - 2015. – Т. 35, № 4. – С. 9–14.
4. Ляпунов, А.Ю. Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки [Текст] / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, И.Г. Синилкин, В.И. Чернов, А.Ю. Ляпунов // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 2 (13). – С. 64–70.
5. Ляпунов, А.Ю. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов) [Текст] / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, И.Г. Синилкин, В.И. Чернов, А.Ю. Ляпунов // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 807–111.
6. Ляпунов, А.Ю. Первый опыт клинического применения нового отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -гамма-оксид алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях [Текст] / И.Г. Синилкин, В.И. Чернов, Л.А. Коломиец, Е.М. Слонимская, А.А. Медведева, Р.В. Зельчан, А.Л. Чернышева, А.В. Дорошенко, А.Ю. Ляпунов // Медицинская визуализация. – 2016. – № 2. – С. 57–62.

7. Ляпунов А.Ю. Экспериментальное изучение возможности применения нового отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -гамма-оксид алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов [Текст] / В.И. Чернов, И.Г. Синилкин, Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, А.Ю. Ляпунов, О.Д. Брагина, Н.В. Варламова, В.С. Скуридин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 68–71.

8. Ляпунов А.Ю. Выбор объема хирургического лечения у больных инвазивным раком шейки матки [Текст] / А.Ю. Ляпунов // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, Казань, 8 июня 2015 г. // Проблемы медицины в современных условиях. – 2015. – С. 81–83.

9. Ляпунов А.Ю. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении раке шейки матки в клинической практике [Текст] / А.Ю. Ляпунов // Сборник материалов международной научной конференции / Под ред. З.В. Поливары, Т.Н. Пановой, М.А. Комиссаровой. – М., 19–20 ноября 2015 г. // Наука молодых. – 2015. – С. 43-50.

10. Ляпунов А.Ю. Сравнительная оценка нанокolloида ^{99m}Tc -Al₂O₃ и фитатного коллоида в диагностике сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки [Текст] / А.Ю. Ляпунов // Материалы Всероссийской международной научно-практической конференции с международным участием, Красноярск, 23-25 октября 2015 г. // Современные медицинские технологии в диагностике и лечении онкологических заболеваний. – 2015. – С. 94–96.

11. Lyapunov A.Yu. Optimization of the extent of surgical treatment in patients with stage I in cervical cancer [Text] / Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G., Chernov V.I., Lyapunov A.Yu. // The international conference on physics of cancer: interdisciplinary problems and clinical applications (pc'16), Tomsk, 22-25 марта 2016 г. // AIP conference proceedings. – 2016. - С. 020013-1-020013-4.

12. Lyapunov A.Yu. The first experience of using ^{99m}Tc -Al₂O₃-based radiopharmaceutical for the detection of sentinel lymph nodes in cervical cancer patients [Text] / Sinilkin I.G., Chernov V.I., Lyapunov A.Yu. et al., 7 per. // The international conference on physics of cancer: interdisciplinary problems and clinical applications (pc'16), Tomsk, 22–25 марта 2016 г. // AIP conference proceedings. – 2016. - С. 020060-1-020060-5.

13. Ляпунов А.Ю. Опыт разработки радиофармпрепаратов для обнаружения дозорных лимфатических узлов и первые результаты его клинического применения у больных раком шейки матки [Текст] / А.Ю. Ляпунов, Р.В. Зельчан, А.С. Рогов // Сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева,

Томск, 13 мая 2016 г. // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии. – 2016. – С. 117–120.

14. Lyapunov A.Yu. Experimental study of ^{99m}Tc -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection [Text] / V.I. Chernov, I.G. Sinilkin, R.V. Zelchan, A.A. Medvedeva, A.Yu. Lyapunov et al., 8 per. // The international conference on physics of cancer: interdisciplinary problems and clinical applications (pc'16), Tomsk, 22–25 марта 2016 г. // AIP Conference Proceedings. – 2016. – С. 020012–020012–5.

15. Lyapunov A. Yu. The study of ^{99m}Tc -aluminum oxide using for sentinel lymph nodes detection in experiment [Text] / A.A. Medvedeva, I.G. Sinilkin, R.V. Zelchan, V.I. Chernov, A.Yu. Lyapunov et al., 9 per. // 8th international scientific conference on issues of physics and technology in science, industry and medicine, Tomsk, 1–3 июня 2016 г. // IOP conference series: materials science and engineering. – 2016. – С. 012027.

16. Lyapunov A. Yu. The use of ^{99m}Tc - Al_2O_3 for detection of sentinel lymph nodes in cervical cancer patients [Text] / I.G. Sinilkin, V.I. Chernov, A.Y. Lyapunov et al., 7 per. // 8th international scientific conference on issues of physics and technology in science, industry and medicine, Tomsk, 1–3 июня 2016 г. // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering . - 2016. - С. 012043.

17. Ляпунов А.Ю. Применение ^{99m}Tc гамма-оксида алюминия и ^{99m}Tc -фитатного коллоида для визуализации сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки [Текст] / А.Ю. Ляпунов // Сборник материалов XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева, Томск 27–28 апреля 2017 г. // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии.–2017.–С.77-79.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КТ – компьютерная томография

ЛУ – лимфатический узел

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

p – статистическая значимость различий

РАТ – радикальная абдоминальная трахелэктомия

РФП – радиофармпрепарат

РШМ – рак шейки матки

СЛУ – сторожевой лимфатический узел

УЗИ – ультразвуковое исследование

ШМ – шейка матки

СРС – количество импульсов в секунду

r – корреляционная связь

U – критерий Манна – Уитни