

**ОПТИМИЗАЦИЯ ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

**Алена Леонидовна ЧЕРНЫШОВА¹, Лариса Александровна КОЛОМИЕЦ²,
Иван Геннадьевич СИНЛКИН¹, Владимир Иванович ЧЕРНОВ¹,
Ольга Владимировна ПАНКОВА¹, Александр Юрьевич ЛЯПУНОВ²**

¹ ФГБНУ Томский научно-исследовательский институт онкологии (Томский НИИ онкологии)
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

В исследование включено 26 больных с IA1–IB1 стадией рака шейки матки, которым проводилось органосохраняющее лечение в объеме радикальной трансабдоминальной трахелэктомии. Для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов вводился радиоактивный лимфотропный нанокolloид, меченный ^{99m}Tc, за сутки до операции. Сцинтиграфическое исследование выполнялось в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии области таза. Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда путем измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. Исследование «сторожевых» лимфатических узлов у больных раком шейки матки способствует точной клинической оценке состояния регионарных лимфатических узлов, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определения показаний к органосохраняющему лечению, а также объективизации целенаправленного применения адьювантной терапии.

Ключевые слова: шейка матки, «сторожевые лимфатические узлы», рак, трахелэктомия.

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин, занимая 7-е место (9,8 %) в структуре женской онкологической заболеваемости, ежегодно в Российской Федерации в течение последних 10 лет регистрируют до 15 тыс. впервые заболевших. РШМ наиболее часто выявляется у женщин 40–60 лет, при этом в последние годы наблюдается негативная тенденция – рост заболеваемости женщин репродуктивного возраста с ежегодным приростом на 2–7 %, аналогичная тенденция сохраняется и в Сибирском регионе [6, 7]. В настоящее время стандартом хирургического лечения инвазивного РШМ остается расширенная экстирпация матки с придатками. В связи с этим в настоящее время активно разрабатываются новые медицинские технологии в лечении РШМ, о чем свидетельствуют многочисленные публикации, представленные в мировой литературе [2, 5].

Применительно ко многим злокачественным новообразованиям внутренних локализаций и для РШМ, в частности, стратификация по стадиям на этапе предоперационной диагностики не является окончательной. На сегодня единственным надежным методом, который определяет состояние регионарных лимфатических узлов и стадирование опухолевого процесса, является морфологическое исследование удаленного препарата.

В последнее десятилетие для лечения инвазивного РШМ IA2-IB2 стадии по классификации FIGO у молодых больных разрабатывается и все более широко внедряется органосохраняющая операция – радикальная абдоминальная трахелэктомия. Трансабдоминальный доступ позволяет проводить операции при размерах опухоли до 6 см, IA2-IB2 стадии FIGO [5, 9, 15], в отдельных случаях при IB2-IIA стадии при размерах опухоли до 4 см и отсутствии признаков метастазирования [12].

Чернышова А.Л. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, alacher@list.ru

Коломиец Л.А. – проф., руководитель отделения гинекологии

Синилкин И.Г. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории радиоизотопных исследований

Чернов В.И. – д.м.н., проф., руководитель лаборатории радиоизотопных исследований

Панкова О.В. – к.б.н., старший научный сотрудник отделения патоморфологии

Ляпунов А.Ю. – студент 6-го курса

Суть радикальной абдоминальной трахелэктомии состоит в полном удалении шейки матки с окологачечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами. При этом сохраняются яичники, маточные трубы и тело матки с внутренним зевом, что и обеспечивает возможность последующей беременности и родов. В первую очередь выполняют тазовую лимфаденэктомию и подвергают срочному гистологическому исследованию удаленные лимфоузлы. В зависимости от его результатов ход операции корректируется. В случае метастатического поражения лимфоузлов объем операции изменяется до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников. 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. Интактность проксимального края резекции шейки матки подтверждают при срочном гистологическом исследовании [5, 22].

Исследование так называемых «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ), по мнению ряда авторов, может сократить объем вмешательства и минимизировать тем самым травматичность и риск послеоперационных осложнений примерно у трети больных, у которых по статистике отсутствуют лимфогенные метастазы, что в конечном итоге приведет к значительному улучшению качества жизни больных [2, 4, 20].

Выявление СЛУ представляет собой более чувствительный метод, чем тазовая лимфаденэктомия. Отсутствие метастазов в сигнальных лимфатических узлах теоретически может свидетельствовать о нормальном статусе остальных лимфоузлов регионарного коллектора. Проведение расширенной лимфодиссекции усложняет операцию, повышает количество осложнений, что, в свою очередь, увеличивает продолжительность пребывания больных в стационаре и, следовательно, приводит к увеличению стоимости лечения [10, 17].

Появление метода точной клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов способствует сокращению времени и затрат на морфологическое исследование, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определяя показания к органосохраняющему лечению, а также более адресному применению адъювантной терапии [11, 13]. Одним из наиболее интересных и перспективных направлений, предложенных в последнее время, представляется клиническое использование концепции СЛУ [3, 4, 14].

В связи с изложенным, целью настоящего исследования явились изучение роли радионуклидного определения СЛУ и оптимизация объема хирургического лечения при органосохраняющем лечении инвазивного РШМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 26 больных РШМ I стадии, находившихся в репродуктивном возрасте, получивших лечение в объеме радикальной трансабдоминальной трахелэктомии в отделении онкогинекологии ФГБНУ Томский НИИ онкологии с 2010 по 2014 г. В зависимости от подстадии заболевания пациентки с РШМ были разделены на 3 группы: IA1 стадия – 7 больных (27 %), IA2 стадия – 8 (31 %); IB1 стадия – 11 пациенток (42 %). Морфологически у всех пациентов, включенных в исследование, был плоскоклеточный неороговевающий рак различной степени дифференцировки. Средний возраст больных составил $28,7 \pm 4,5$ года.

Всем пациенткам выполнялось радионуклидное выявление СЛУ с использованием лимфотропного нанокolloида, меченного ^{99m}Tc . Исследование проводилось двумя способами: методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и интраоперационно с помощью ручного гамма-зонда Gamma Finder II (Германия), путем измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах [8].

Для выявления СЛУ радиофармпрепарат вводился за сутки до планируемой операции. Введение препарата осуществлялось парацервикально по 0,25 мл в 4 точки вокруг опухоли, соответственно 13, 16, 19 и 22 часов условного циферблата (в дозе 20 МБк в каждой инъекции), отступая от видимых границ опухоли на 5–10 мм. Регистрация распределения радиоактивного нанокolloида в тазовой области выполнялась в режиме ОЭКТ на гамма-камере с двумя фиксированными детекторами «E.SAM-180» (Siemens, Германия) спустя 20 мин и 3 ч после введения радиофармпрепарата. Исследование выполняли при настройке гамма-камеры на фотопик излучения ^{99m}Tc (140 кэВ) при ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора 15 %. Для исследования использовали высокоразрешающий параллельный коллиматор для низких энергий излучения. Изображение регистрировали в 32 проекциях в матрицу 64×64 . Время экспозиции на одну проекцию составляло 20 с. Полученные данные подвергались обработке при помощи специализированной компьютерной системы E.Soft (Siemens) с получением трехмерного изображения.



Рис. Визуализация сторожевого лимфатического узла (стрелка) в режиме ОЭКТ области таза (а), детекция сторожевого лимфатического узла с помощью гамма-зонда в макропрепарате (б)

Для интраоперационного поиска СЛУ использовался портативный гамма-зонд Gamma Finder II, обладающий возможностью контактного определения уровней радиоактивности искомых лимфоузлов. Сканер снабжен встроенным коллиматором, позволяющим с большой точностью локализовать источник фотонного излучения и получить достоверную информацию о распределении радиофармпрепарата в тканях и органах пациента. Интраоперационное определение СЛУ проводилось оперирующим хирургом после вскрытия брюшинного пространства (рисунок, а). При этом сторожевым считался тот лимфатический узел, радиоактивность которого превышала радиоактивность прочих лимфатических узлов более чем в 3 раза [19]. СЛУ маркировался и отдельно направлялся на экспресс-цитологическое исследование, в ходе которого лимфоузел разрезали острой бритвой на параллельные пластины через каждые 2 мм, с поверхности срезов делали мазки-отпечатки (6–10 мазков-отпечатков на стекло, 4–6 стекол на один лимфоузел) и окрашивали «Набором для быстрого окрашивания мазков крови Лейкодиф 200» в течение 15 с. Препараты просматривали с помощью микроскопа Zeiss Axio Scope. A1 (Carl Zeiss, Германия).

Далее проводилась подвздошно-тазовая лимфодиссекция в полном объеме, после выполнения которой удаленный макропрепарат повторно исследовался с помощью гамма-зонда (рисунок, б) с целью выявления СЛУ, пропущенных во время интраоперационного исследования. Истинное количество СЛУ рассчитывали как сумму сигнальных узлов, выявленных интраоперационно и на макропрепарате.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение ОЭКТ малого таза и брюшной полости позволило выявить СЛУ у 21 (80,8 %) больной, интраоперационно (радиометрически) СЛУ выявлены у всех 26 пациенток в общем количестве 45 узлов, при последующем исследовании макропрепарата обнаружено 2 лимфатических узла, не маркированных на интраоперационном этапе. Анализ анатомо-топографических особенностей расположения СЛУ у больных РШМ показал, что в 6 случаях они находились справа, в 4 – слева и в 35 – с обеих сторон. Местоположение выявленных СЛУ представлено в таблице.

Наиболее часто СЛУ определялись по ходу общей подвздошной артерии (37,7 %), в области

Таблица

Определение местоположения сторожевого лимфатического узла с использованием лимфотропного нанокolloида, меченного ^{99m}Tc

Расположение лимфатических узлов	Справа, n = 6 (13 %)	Слева, n = 4 (10 %)	Билатерально, n = 35 (77 %)
Общая подвздошная артерия	3	2	12
Наружная подвздошная артерия	1	2	10
Внутренняя подвздошная артерия	0	0	8
Запирательная ямка	1	0	3
Параметральная клетчатка	0	0	3

наружной и внутренней подвздошных артерий (28,8 и 17,4 % соответственно), в области запирающей ямки (9,6 %) и в параметральной клетчатке (6,5 %). Удаленные СЛУ были исследованы интраоперационно цитологическим методом с последующим плановым гистологическим исследованием всех групп удаленных лимфатических узлов. По результатам интраоперационного цитологического исследования лишь в двух случаях было выявлено метастатическое поражение СЛУ, в связи с чем у этих пациенток объем оперативного лечения был увеличен до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников.

При сравнительной оценке чувствительности методики определения СЛУ в зависимости от способа установлено, что при ОЭКТ чувствительность составила 72 %, при радиометрии – 93,3 %. Таким образом, методика интраоперационного радиометрического определения СЛУ более эффективна, чем ОЭКТ. При этом, по данным целого ряда исследований, которые проводятся в ведущих клиниках мира, оптимальным является сочетанное использование радиофармпрепарата и синего красителя (изосульфана). При сравнении предложенных методик показано, что применение радиометрического метода обнаружения СЛУ является более чувствительным (88,5 %) по сравнению с использованием синего красителя (83,9 %). При этом оптимальным считается сочетанное использование обеих методик, когда вероятность обнаружения СЛУ возрастает до 91,4 % [16, 18].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время проводится ряд исследований, посвященных изучению СЛУ при гинекологическом раке [8, 19, 21]. В 2008 г. опубликованы результаты европейского многоцентрового исследования, проведенного Национальным институтом рака (г. Париж), посвященного изучению прогностической значимости и особенностей анатомического распределения СЛУ при РШМ. Идентификация СЛУ проводилась комбинированным способом (^{99m}Tc -нанокolloид + синий изосульфана) с последующим полным удалением тазовых и парааортальных лимфоузлов. Положительная детекция СЛУ составила 96,1 %, из них у 5,5 % больных выявлены метастазы в СЛУ, при этом ни у одной пациентки не обнаружено метастатического поражения лимфоузлов без поражения СЛУ. Кроме того, выявлены следующие особенности анатомического распределения СЛУ: 83,5 % – наружные подвздошные артерии, 8,5 % – общие подвздошные, 5,1 % – пресакральные и ретросакральные лимфатические узлы и 2,7 % – параметральная клетчатка [21].

СЛУ в ряде случаев находятся в параметральной клетчатке достаточно близко к шейке матки, что значительно затрудняет их детекцию во время операции [14]. Но максимальное количество СЛУ выявлено в запирающей ямке (50,4 %), 31,4 % – на наружной подвздошной артерии, 15,2 % – на внутренней подвздошной артерии, 6 % – на общей подвздошной артерии, в 2 случаях – в области кардинальных связок. Односторонние СЛУ обнаружены в 52,9 % случаев, что можно объяснить вероятным односторонним лимфатическим дренажем малого таза.

Аналогичные результаты получены в исследовании Hertel H. et al. [15], где СЛУ выявлены в 85 % случаев, при этом метастатическое поражение непосредственно СЛУ составило 10 %, а случаев метастатического поражения лимфатических узлов, минуя сторожевые, не обнаружено. Чувствительность метода составила 92 %. Согласно ряду сообщений, чувствительность определения СЛУ варьирует от 71 до 100 %, специфичность составляет 100 %, а диагностическая точность – от 75 до 100 % [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, метод выявления СЛУ дополняет современные тенденции в современной инвазивной хирургии РШМ, но все еще не нашел широкого внедрения в клиническую практику как компонент комплексного обследования и лечения больных РШМ. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят оптимизировать стадирование регионарной диссеминации опухолей и, соответственно, выбор адекватного лечения [1, 7, 14], избежать расширенных операций и не только ограничиться удалением СЛУ на ранних стадиях заболевания, но и определить показания для возможности проведения органосохраняющего лечения даже при инвазивном РШМ. А также наоборот, расширить объем операции или дополнить лечение химио- или лучевой терапией при обнаружении лимфогенных метастазов вне зоны, удаляемой при стандартной лимфодиссекции. В то же время внедрение метода в повседневную клиническую практику для определения объема хирургического вмешательства требует дополнительных рандомизированных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баггии М.С., Каррам М.К. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии. Лондон: Elsevier Ltd., 2009. 1172 с.
2. Семглазов В.Ф. Новое направление в берегательном и органосохраняющем хирургическом

- лечении злокачественных опухолей. СПб., 2009. 12–24.
3. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А. и др. Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций // Сиб. онкол. журн. 2009. (5). 31–36.
 4. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А. и др. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки // Сиб. онкол. журн. 2012. (3). 28–33.
 5. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки // Сиб. онкол. журн. 2011. (2). 72–78.
 6. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения // Бюл. СО РАМН. 2004. (2). 41–47.
 7. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики // Сиб. онкол. журн. 2011. (3). 29–34.
 8. Abu-Rustum N.R., Knoury-Collado F., Gemignani M.L. Techniques of sentinel lymph node identification for early-stage cervical and uterine cancer // Gynecol. Oncol. 2008. 111. (2 Suppl.). S44–S50.
 9. Abu-Rustum N.R., Neubauer N., Sonoda Y. et al. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer // Gynecol. Oncol. 2008. 111. (2). 261–264.
 10. Altgassen C., Hertel H. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group // J. Clin. Oncol. 2008. 26. 2943–2951.
 11. Darlin L., Persson J., Bossmar T. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm // Gynecol. Oncol. 2010. 117. (2). 266–269.
 12. Diaz J.P., Sonoda Y., Leitao M.M. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma // Gynecol. Oncol. 2008. 111. (2). 255–260.
 13. Eiriksson L.R., Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? // BJOG. 2012. 119. (2). 129–133.
 14. Fader A.N., Edwards R.P., Cost M. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utility of intraoperative versus postoperative assessment // Gynecol. Oncol. 2008. 111. (1). 13–17.
 15. Hertel H., Köhler C., Grund D. Association of Gynecologic Oncologists (AGO): Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer // Gynecol. Oncol. 2006. 103. (2). 506–511.
 16. Kara P.P., Ayhan A., Caner B. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye // Ann. Nucl. Med. 2008. 22. (6). 487–494.
 17. Levenback C. Update on sentinel lymph node biopsy in gynecologic cancers // Gynecol. Oncol. 2008. 111. (2 Suppl). S42–S43.
 18. Niikura H., Okamura C., Akahira J. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination ^{99m}Tc phytate and patent blue // Gynecol. Oncol. 2004. 94. 528–532.
 19. Ogawa S., Kobayashi H., Amada S. Sentinel node detection with (^{99m}Tc) phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy // Int. J. Clin. Oncol. 2010. 15. (1). 52–58.
 20. Seong S.J., Park H., Yang K.M. Detection of sentinel lymph nodes in patients with early stage cervical cancer // J. Korean Med. Sci. 2007. 22. (1). 105–109.
 21. Du X.L., Sheng X.G., Jiang T. et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer // BMC Cancer. 2011. 11. 157.
 22. Yamashita T., Katayama H., Kato Y. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. Int. J. Gynecol. Cancer 2009, 19(6):1113–1118.

OPTIMIZATION OF THE EXTENT OF SURGERY IN ORGAN-PRESERVING TREATMENT FOR INVASIVE CERVICAL CANCER

**Alena Leonidovna CHERNYSHOVA¹, Larisa Aleksandrovna KOLOMIETS²,
Ivan Gennadevich SINILKIN¹, Vladimir Ivanovich CHERNOV¹,
Olga Vladimirovna PANKOVA¹, Aleksandr Yurevich LYAPUNOV²**

¹ *Tomsk Research Institute for Oncology
634050, Tomsk, Kooperativny str., 5*

² *Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk Moskovsky Trakt, 2*

26 patients with IA1–IB1 stage of cervical cancer underwent organ-preserving surgery (trans-abdominal trachelectomy) have been included into the study. To visualize sentinel lymph nodes the radioactive nanocolloid ^{99m}Tc-labelled lymphotropic isotope was introduced in a day before the surgery. Intraoperative identification of sentinel lymph nodes has been carried out in mode of the pelvic single-photon emission computed tomography. The identification of sentinel lymph nodes has been performed by the gamma-sonde through the intraoperative gamma-radiation level measurements in all lymphatic node basins. The investigation of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer promotes the precise clinical judgment of regional lymph node status, specifies the disease stage, individualizes the extent of surgery, and in particular determines the evidences for organ-preserving surgery as well as for objectivization of purposeful appliance of adjuvant therapy.

Key words: cervical cancer, sentinel lymph nodes, trachelectomy.

*Chernyshova A.L. – doctor of medical sciences, leading researcher of department for gynecology,
e-mail: alacher@list.ru*

Kolomiets L.A. – professor, head of department for gynecology

Sinilkin I.G. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory for radioisotopic research

Chernov V.I. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory for radioisotopic research

Pankova O.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of department for pathomorphology

Lyapunov A.Yu. – student