

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

А.Л. Чернышова, А.Ю. Ляпунов, В.И. Чернов, Л.А. Коломиец, И.Г. Синилкин
НИИ онкологии Томский НИМЦ

Цель исследования. Провести анализ литературных данных по изучению сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. В настоящее время на первый план вышли более широкие проблемы терапевтической роли биопсии СЛУ и клинического значения метастазов, которые невозможно было бы выявить при помощи традиционных методик. Общим для всех локализаций является уникальная возможность получить при такой биопсии небольшую массу материала с высоким прогностическим значением. Концепция СЛУ особенно ценна в тех случаях, когда статус лимфатических узлов является наиболее важным фактором целесообразности проведения органосохраняющего либо адъювантного лечения.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований «сторожевых» лимфатических узлов, направленных на решение технических и диагностических проблем диагностики СЛУ и на изучение особенностей лимфатического оттока при злокачественных новообразованиях шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, сторожевые лимфатические узлы, радиофармпрепарат.

IDENTIFICATION OF SENTINEL LYMPH NODES IN ORGAN-PRESERVATION TREATMENT OF INVASIVE CERVICAL CANCER

A.L. Chernyshova, A.Yu. Lyapunov, V.I. Chernov, L.A. Kolomiets, I.G. Sinilkin
Tomsk Scientific Research Institute of Oncology

Objective of the study: is to carry out an analysis of literature data on the investigation of sentinel lymph nodes in surgical treatment of cervical cancer.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian academic articles found in PubMed on the subject published over the past 10 years.

Results. Currently broader issues regarding the therapeutic role of sentinel lymph node biopsy and clinical significance of metastases, which could not be detected using traditional methods and techniques, have been brought to the forefront. This biopsy procedure provides a unique opportunity, which is common for all localizations, to obtain a small amount of tissue material with high prognostic value. The concept of sentinel lymph nodes is particularly valuable for the cases when lymph node status is the most significant factor to be assessed for feasibility of performing organ-preservation or adjuvant treatment.

Conclusion. It is necessary to conduct further research on «sentinel» lymph nodes aimed at solving of technical and diagnostic problems of sentinel lymph node identification and on studying of particular properties of lymphatic outflow in malignant neoplasms of the cervix.

Keywords: cervical cancer, sentinel lymph nodes, radiopharmaceutical agent.

Введение

Рак шейки матки занимает пятое место (5,3%) в общей структуре онкологической патологии у женщин и первое (21,9%) в возрастной категории от 15 до 39 лет. Стандартизированный показатель — 15,1 на 100 тыс. женского населения. Прирост заболеваемости с 2005 по 2015 г. составил 24,47% [1]. При этом обращает на себя особое внимание рост числа больных раком шейки матки среди женщин моложе 40 лет с особенно заметным повышением заболеваемости в группе женщин до 29 лет, составляющим 2,1% в год [2].

В настоящее время новые медицинские технологии в лечении рака шейки матки продолжают активно развиваться, о чем свидетельствуют многочисленные публикации, представленные в мировой литературе. Традиционное противоопухолевое лечение при начальных стадиях 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. Становится очевидным, что при начальных стадиях опухолевого процесса радикальность расширенных операций значительно превосходит необходимый объем [3].

Высокие показатели выживаемости при начальных стадиях РШМ и значительная доля среди заболевших женщин репродуктивного возраста ставят перед онкологами задачу повышения качества жизни за счет проведения органосохраняющего и функционально-щадящего лечения [4]. Предпосылками к разработке методов лечения начального инвазивного рака шейки матки с сохранением репродуктивной функции явились особенности канцерогенеза, а именно редкость поражения яичников и редкость распространения на тело матки [5].

Метастазирование при раке шейки матки

Поскольку метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов является определяющим фактором прогноза у операбельных больных раком шейки матки (РШМ) и имеет ведущее значение в распространении процесса, важное место при выполнении ради-

кальной абдоминальной трахелэктомии уделяется подвздошно-тазовой лимфодиссекции и методам оценки состояния регионарных лимфатических узлов [6].

При проведении РАТ в первую очередь выполняют тазовую лимфаденэктомию и удаленные лимфоузлы подвергают срочному цитологическому исследованию. 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 РАТ — удаление шейки матки с парацервикальной, параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища. Интактность проксимального края резекции шейки матки подтверждают при срочном цитологическом и гистологическом исследовании. [7]

Подвздошно-тазовая лимфодиссекция у больных, страдающих раком шейки матки, предусматривает три основных направления:

- 1) уточнение стадии заболевания за счет морфологического исследования удаленных лимфатических узлов;
- 2) профилактику местных рецидивов заболевания и генерализации опухолевого процесса;
- 3) улучшение отдаленных результатов лечения онкологических больных.

Риск лимфогенной диссеминации опухоли при РШМ IA2 стадии в регионарные лимфатические узлы составляет 2,8–4,8%, при IB — 13,6–15,9%, тактика лечения может быть основана на результатах экспресс-цитологического или послеоперационного исследования удаленных лимфатических узлов [8,9]. Многие авторы справедливо подчеркивают, что удаление лимфатических узлов не приносит пользу большинству пациенток с начальными стадиями рака шейки матки. Лимфаденэктомия увеличивает продолжительность операции и, возможно, кровопотерю, повышает риск повреждения магистральных сосудов, мочеточников, бедренно-полового нерва, лимфедемы и образования лимфатических кист. Суммарная частота других тяжелых осложнений не превышает 6%.

Клинические наблюдения показывают, что чаще всего метастазы при раке шейки матки

обнаруживаются в следующих шести группах лимфатических узлов, являющихся для шейки матки регионарными: околошеечных (парацервикальных), околоматочных (параметральных), запираательных, внутренних подвздошных, наружных подвздошных и общих подвздошных. Значительно реже наблюдается метастазирование рака шейки матки в парааортальные и паховые лимфатические узлы [9]. Перечисленные группы узлов, в свою очередь, могут быть подразделены на три подгруппы: первичная (околошеечные и околоматочные), промежуточная (наружные и внутренние подвздошные, запираательные) и вторичная подгруппа (общие подвздошные, парааортальные и паховые лимфатические узлы). Определено два основных пути лимфогенного метастазирования при раке шейки матки. Первый путь: от околошеечных и околоматочных узлов к наружным подвздошным и запираательным, а затем к околоаортальным и значительно реже — паховым лимфатическим узлам [10]. Второй основной путь: от околошеечных и околоматочных узлов к внутренним подвздошным, а затем к общим подвздошным и околоаортальным лимфатическим узлам.

Распространение опухолевых клеток может происходить как по одному из этих путей, так и по обоим, а также только с одной стороны или билатерально [11].

Этапы лимфогенного метастазирования рака шейки матки:

I этап — наружные, внутренние подвздошные и запираательные лимфоузлы;

II — общие подвздошные;

III — поясничные;

IV — средостения и надключичных областей.

Кроме того, при метастатическом поражении лимфоузлов таза может наблюдаться ретроградное метастазирование в паховые лимфатические узлы.

В большинстве случаев сохраняется этапность поражения лимфатического аппарата при раке шейки матки. Однако многообразие путей лимфооттока, широкие анастомозы отдельных групп лимфатических узлов друг с другом, непостоянное функционирование лимфатических сосудов и узлов нередко нарушают эту закономерность и определяют вариабель-

ность локализации лимфогенных метастазов [11, 12].

В настоящее время ведущая роль в оценке распространенности опухолевого процесса и выявление регионарных метастазов отводится методам лучевой диагностики. В современной лучевой диагностике лимфатические узлы выявляются:

- методами УЗИ (ультразвукового исследования);
- рентгенологическими методами, включая КТ (компьютерную томографию);
- МРТ (магнитно-резонансной томографией);
- радионуклидными исследованиями.

УЗИ регионарных лимфатических узлов является наиболее доступным и распространенным методом. По результатам исследования Е.В. Бариновой (ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»), в которое были включены 93 больные РШМ, было установлено, что УЗТ является высокоинформативным методом диагностики в определении метастазов в забрюшинных ЛУ: чувствительность которого составляет 90,4%, специфичность — 95,2%, точность — 83,9%. Однако УЗИ имеет существенный недостаток — отсутствие возможности адекватно оценивать состояние более глубоких ЛУ таза и брюшной полости [13].

Рентгеновская компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются малоинвазивными, легко воспроизводимыми и все более доступными методами лучевой диагностики [14]. Возможность исследовать ЛУ на любом уровне их локализации, а также их качественная визуализация сделали рентгеновскую и МР-томографии основными диагностическими инструментами оценки лимфатических узлов в онкогинекологии. Оба метода имеют одинаковые морфологические критерии в дифференцировке злокачественности или доброкачественности ЛУ, а именно: размер, форма, границы, плотность и количество ЛУ в определенном регионе. Было показано, что КТ является лучшим методом в определении участков некроза в лимфатических узлах. В работе Yang et al. было продемонстрировано, что наличие на КТ или МРТ-сканах некротических зон (зоны) в лимфатических узлах обладает высокой (90%) прогностической значимостью их злокачественного поражения при РШМ [15]. В нескольких

исследованиях было показано, что оценка поражения ЛУ только с помощью КТ-сканов обладает достаточно низкими значениями чувствительности и точности, а именно 43–65% и 69–90% соответственно. При этом наивысшее (90%) значение точности было получено в работе, в которой было показано, что критерии размера и наличия/отсутствия участков некроза являются самыми прогностически значимыми при оценке ЛУ на КТ-сканах [13].

В настоящее время перспективным направлением представляется использование наночастиц оксида железа. Внутривенное введение наночастиц оксида железа с последующим МР-сканированием дает возможность получить как функциональное, так и морфологическое изображение ЛУ одновременно. Указанные частицы достигают ЛУ двумя путями: 1) напрямую, путем транскапиллярного распространения через венулы и медуллярный синус; 2) опосредованно, через межклеточное пространство, откуда через афферентные сосуды частицы попадают в ЛУ. Макрофаги здоровых ЛУ захватывают наночастицы, причем пик фагоцитоза приходится на период через 24–36 часов от момента введения. При этом на T2-взвешенных изображениях сигнал от лимфоузла, куда проникли наночастицы оксида железа, становится более слабым. В метастатически пораженных ЛУ захват наночастиц не происходит, и тем самым сигнал от них на T2-взвешенных изображениях не изменится [11]. По данным различных исследований, обсуждаемый метод показал свое превосходство в чувствительности перед обычным МР-сканированием — 82–93% по сравнению с 38–73%. Тем не менее разница в специфичности между обычным МР-сканированием и МР-сканированием с наночастицами оксида железа не была достоверной. По данным литературы, чувствительность, специфичность и диагностическая точность МРТ при оценке состояния забрюшинных внутритазовых лимфатических узлов у пациенток, которым планировалось выполнение радикальной абдоминальной трахелэктомии, составила 88,1, 97,9 и 86,7% соответственно [7].

На сегодняшний день точность методов диагностики функционального статуса лимфатических узлов является недостаточной. Указанный факт можно объяснить тем, что

видимые на лучевых (КТ, МРТ) и ультразвуковых изображениях изменения ЛУ зачастую не позволяют провести диагностическую границу между происходящими метастатическими и доброкачественными перестройками. «Золотым» стандартом в определении статуса регионарных лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях является цитологическое и гистологическое исследование морфологического материала [4]. Диагностировать микрометастазы возможно только морфологическими или молекулярно-биологическими методами, для которых необходима ткань опухоли, пригодная для исследования под микроскопом. В связи с чем концепция биопсии сигнальных лимфоузлов приобретает все большее признание и введена для многих локализаций опухолей в стандарты хирургического лечения Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC).

Исторические аспекты возникновения и совершенствования концепции «сторожевых» лимфатических узлов

С момента появления и до настоящего времени методика биопсии сторожевого лимфатического узла (SLNB) выполнялась по-разному. Можно выделить следующие виды:

- 1) контрастная лимфография;
- 2) радионуклидный метод;
- 3) радионуклидно-визуальный метод;
- 4) флуоресцентный метод;
- 5) магнитный метод;
- 6) радиоиммунологический метод на основе МАТ (моноклональных антител).

Первые практические исследования были проведены R.M. Cabanas (1970), который сформулировал концепцию исследования сторожевого лимфоузла [14]. На основании проведенного исследования он показал, что первый лимфатический узел, расположенный по ходу путей лимфооттока от опухоли, может содержать метастатические клетки. В исследование были включены 46 больных раком полового члена с размером опухоли T2 и выше. Всем пациентам проводилась непрямо контрастная лимфангиография путем введения красителя непосредственно в мягкие ткани, затем он изучал данные лимфангиограмм, описания лимфаденэктомий и/или результаты патоморфологиче-

ского исследования [14]. Анатомически сторожевой лимфоузел является частью лимфатической системы на уровне нижней поверхностной эпигастральной вены, теоретически наличие метастазов далее этого лимфатического узла при отсутствии его поражения маловероятно.

Следующим этапом в отработке методики биопсии сторожевого лимфатического узла стали работы, которые представили первые результаты клинического исследования применения контрастного метода у больных раком молочной железы, в котором для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов применяли красители Patent blue V., Isosulfan blue (он же Lymphazurin) и Methylene blue [3]. При контрастно-визуальном способе перитуморально вводится специальная краска, например 1%-й раствор изосульфана синего в объеме 5 мл. Не допускается введение красителя непосредственно в опухоль из-за высоко риска окклюзии лимфатических сосудов в этой зоне, что приведет к получению ложноотрицательного результата. Происходит прокрашивание сторожевых лимфоузлов, которые могут быть визуализированы во время хирургической операции. Было установлено, что «сторожевые» лимфоузлы окрашиваются через 10–60 мин после введения препарата по периметру опухоли, что делало возможным использовать предложенный метод непосредственно перед операцией. В это исследование были включены 174 пациентки, страдавшие раком молочной железы, у 114 из них (65,5%) было выявлено поражение сторожевого лимфатического узла, а у 42 наблюдалось только изолированное его поражение [2].

Изотоп-ассоциированный метод включает в себя два способа определения «сторожевого» лимфатического узла: обнаружение на коже места проекции сигнального лимфоузла (hot spot) и интраоперационное обнаружение сигнального лимфоузла с помощью ручного гамма — сканера. Для выполнения не прямой обзорной радиоизотопной лимфосцинтиграфии радиофармпрепарат вводится парацервикально по 0,1 мл в 4 точки вокруг опухоли, соответственно 13, 16, 19 и 22 часов условного циферблата, отступая от видимых границ опухоли на 5–10 мм. Этот препарат избирательно проникает в лимфатические капилляры, достигает

лимфатических узлов и накапливается в них. Оценка состояния регионарных лимфатических коллекторов и поиск «сторожевых» лимфатических узлов проводится посредством обзорной сцинтиграфии, с использованием стационарного компьютерного гамма — томографа до операции спустя 18 часов после введения радиофармпрепарата [1, 11].

Для интраоперационного поиска используется портативный гамма-сканер, обладающий возможностью контактного определения уровней радиоактивности искомых лимфоузлов. Сканер снабжен встроенным коллиматором, позволяющим с большой точностью локализовать источник фотонного излучения и получать достоверную информацию о распределении радиофармпрепарата в тканях и органах пациента [3]. При этом «сторожевым» считается тот лимфатический узел, радиоактивность которого превышает радиоактивность прочих лимфатических узлов более чем в 3 раза. При проведении радионуклидных особое внимание уделяется выбору радиофармпрепарата.

Большое значение в выборе радиофармпрепарата играет размер частиц. ^{99m}Tc -серный коллоид имеет размер частиц от 40 до 1000 нм, что обуславливает медленную миграцию от места введения и затрудняет выполнение динамической лимфосцинтиграфии. В то время как Nanocis[®] и Nanocol[®] являются более предпочтительными, так как достигают сторожевых лимфатических узлов в течение 10–15 мин у 97% больных и сохраняются в них на протяжении 24 ч, не распространяясь далее [11].

В настоящее время в Российской Федерации для выявления сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях различной локализации применяется ^{99m}Tc -фитатный коллоид, который производится в России и использовался длительное время для сканирования печени и селезенки. Он представляет собой коллоид с размером частиц менее 40 нм, обладающий высокой тропностью к ткани опухоли. С помощью него предполагалось достичь значительного повышения чувствительности метода в отношении именно пораженных СЛУ. Одним из первых в нашей стране ^{99m}Tc -фитатный коллоид для выявления сторожевых лимфатических узлов применил П.В. Криворотько из НИИ онкологии

им. Н.Н. Петрова, данная методика была опробована на 33 женщинах, страдающих раком молочной железы. Сторожевые лимфоузлы были выявлены у 27 из них (81,8%). СЛУ не были обнаружены у 6 женщин, поражение регионарных лимфоузлов было выявлено лишь у одной пациентки. Xue-lian Du и Xiu-gui Sheng в 2011 году опубликовали исследование, в котором описывался практический опыт определения сторожевых лимфатических узлов у 68 пациенток с помощью ^{99m}Tc -фитатного коллоида [15]. Всем пациенткам планировалось проведение радикальной трахелэктомии. В результате проведенного исследования СЛУ были выявлены в 94,1% случаев (64 пациентки). У восьми пациенток были обнаружены метастазы в сторожевых лимфатических узлах (11,8%). 60 пациенткам была выполнена РАТ. Восемью пациенткам из 15 удалось забеременеть. Чувствительность и специфичность составила 100%, ложноотрицательных результатов получено не было.

Современные пути решения проблемы

24 ноября 2014 года в Европе был одобрен диагностический радиофармпрепарат Лимфосик для выявления лимфатических узлов в раковых опухолях. Фармакологическая компания Navidea Biopharmaceuticals Inc. получила от Европейской комиссии регистрационное удостоверение для его инъекционного применения. Лимфосик разработан для визуализации и интраоперационного определения сигнальных лимфатических узлов у пациентов, страдающих раком молочной железы, меланомой или локализованной плоскоклеточной карциномой полости рта. Также теоретически данный РФП может применяться для визуализации сторожевых лимфатических узлов у пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки [9].

Первые сообщения о применении Лимфосика появились в 2016 году. Исследование Janet Pollard et al. (USA, 2016) было посвящено сравнению диагностической эффективности двух радиофармпрепаратов — отфильтрованной ^{99m}Tc -коллоидной серы и ^{99m}Tc -tilmanocept (Лимфосик). В исследование было включено 63 больных с меланомой различных локализаций. В результате данного исследования было

установлено, что разработанный радиофармпрепарат (Лимфосик) превосходит ^{99m}Tc -коллоидную серу лишь по скорости миграции из места введения до сторожевых лимфатических узлов, однако процент аккумуляции Лимфосика в сторожевых узлах уступает ^{99m}Tc -коллоидной сере и составляет 1,5 и 3,5% соответственно. Количество выявленных СЛУ сопоставимо в обоих случаях. В результате исследования авторами был сделан вывод, что разработанный радиофармпрепарат не превосходит в диагностической эффективности ^{99m}Tc -коллоидную серу [1].

В 2014 году в Российской Федерации для визуализации СЛУ в Томском НИИ онкологии и Томском политехническом университете в рамках проекта № 16.N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченого 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 меченого технецием- 99m гамма-оксида алюминия ($^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$) [9].

При проведении доклинических исследований радиометрия органов крыс показала, что РФП на основе меченого технецием- 99m гамма-оксида алюминия после подкожной инъекции активно покидает место введения — через 1 час в нем оставалось около 2/3 от введенной активности. Через 24 ч в подкожном депо сохранялось около половины дозы. Покидая место инъекции, РФП накапливался в аксиллярном лимфатическом узле — через 15 мин после введения средняя аккумуляция индикатора в нем составила 1,19%. К первому часу исследования среднее накопления РФП в лимфатическом узле достигло 8,6% и постепенно увеличивалось до 12% к 24 часам наблюдения. Поступивший через грудной лимфатический проток в кровь РФП весьма активно захватывался почками и выводился с мочой. В почках уровень накопления индикатора возрастал от 2,090% через 10 мин после инъекции до 4,182% к 30 минуте и практически на этом уровне сохранялся до 24 часов исследования. В печени и селезенке величина аккумуляции РФП постепенно увеличивалась и достигала

1,790 и 2,180% соответственно к 24 часу эксперимента. Следует отметить незначительное содержание РФП в сердце, легких и крови, где регистрировалось менее 1% от введенной радиоактивности [9].

В онкологической практике место инъекции РФП нередко располагается в непосредственной близости со сторожевым лимфатическим узлом, что затрудняет его визуализацию. Учитывая этот факт, представляется важным оценка соотношения аккумуляции радиофармпрепарата на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия в аксиллярном лимфатическом узле и месте инъекции. В эксперименте этот показатель постепенно возрастал от 1,669 на 15 мин до 26,104 через сутки после начала исследования [11].

Таким образом, экспериментальное изучение фармакокинетики радиофармпрепарата на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия показало, что исследуемый РФП может успешно использоваться для лимфосцинтиграфии и визуализации сторожевых узлов с 15 минуты и до 24 часов после его подкожного введения. Учитывая уровень радиационной защиты современных гамма-зондов, который превосходит 0,1% указанные соотношения (1,5–6,5%), их применение вполне приемлемо для эффективного интраоперационного выявления сторожевых лимфатических узлов при использовании исследуемого РФП [1].

Экспериментальное изучение нового отечественного РФП $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ показало, что разработанный нанокolloид в несколько раз активнее накапливается в лимфатических узлах по сравнению с импортным аналогом, и его практическое применение позволит облегчить интраоперационное выявление СЛУ.

Уже получены первые данные клинического применения разработанного радиофармпрепарата, которые свидетельствуют о высоких показателях чувствительности и специфичности, что позволит выявлять сторожевые лимфатические узлы с высокой эффективностью [9].

В настоящее время для идентификации сторожевых лимфатических узлов используют радионуклидный метод как самостоятельно, так и в сочетании с красителем. Продолжаются споры о том, какой метод является лучшим.

Большинство исследователей полагают, что контрастно-визуальный и изотоп-ассоциированный методы дополняют друг друга, и обнаружение СЛУ является более успешным при комбинации методов.

При сравнении предложенных методик можно отметить, что использование радиофармпрепарата эффективнее (88,5%) по сравнению с использованием синего красителя (83,9%). Оптимальным является сочетанное использование обеих методик, при этом вероятность обнаружения лимфатических «сторожевых» узлов значительно возрастает (91,4%) [3].

Новым вариантом определения СЛУ является метод, основанный на использовании железосодержащего препарата (в качестве маркера) и интраоперационного магнита. Процедура исследования аналогичная таковой у других методов. После введения препарат распространяется по афферентным лимфатическим путям и накапливается в сторожевом лимфоузле. Картирование происходит за счет наличия у раствора магнитных свойств, которые улавливаются детектором и позволяют с высокой точностью выявить места интенсивного накопления препарата. Данный метод не требует наличия специальной радиоизотопной лаборатории, а также занимает меньшее количество времени и исключает фактор лучевой нагрузки на пациента [2,3]. Исследование может быть проведено самим хирургом непосредственно в операционной в течение примерно 20 мин. В настоящее время проводится многоцентровое исследование, направленное на изучение эффективности данной методики. По предварительным результатам (декабрь 2013 года), в исследование включено 160 пациенток с клинически интактными регионарными лимфоузлами, у которых было проведено 170 процедур определения СЛУ. Чувствительность метода составила 95%, что сопоставимо с результатом в группе с использованием радионуклидного метода — 94,4%.

В настоящее время проводится ряд исследований, посвященных изучению СЛУ при гинекологическом раке. В 2008 г. были опубликованы результаты европейского многоцентрового исследования, проведенного Национальным институтом рака г. Париж, посвященного изучению прогностической значимости и особенностей анатомического распределения СЛУ

при раке шейки матки [4]. Идентификация СЛУ проводилась комбинированным способом (технеций + синий изосульфат) 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 было выявлено 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% в параметральной клетчатке [13].

Аналогичные результаты получены в исследовании L.Helpman et al. (Sunnybrook Health Sciences Center, Toronto), где СЛУ выявлены в 85% случаев, при этом метастатическое поражение непосредственно СЛУ составило 10%, а случаев метастатического поражения лимфатических узлов, минуя «сторожевые», не выявлено. Чувствительность метода составила 92%. При оценке показателей чувствительности определения СЛУ, согласно ряду сообщений, чувствительность варьирует от 71 до 100%, специфичность 100%, а диагностическая точность от 75 до 100%.

Таким образом, выявление СЛУ все более широко используется в онкологической практике. Это связано как с высокой прогностической значимостью состояния лимфоузлов, так

и с необходимостью индивидуального подхода к определению объема хирургического вмешательства при злокачественных новообразованиях. При этом если при раке молочной железы и меланоме значимость радионуклидного выявления СЛУ хорошо изучена и во многих странах метод входит в медицинские стандарты лечения этих злокачественных новообразований, то при опухолях других локализаций необходимо проведение дополнительных научных изысканий. Эти исследования должны быть направлены на решение технических проблем диагностики СЛУ и на изучение особенностей лимфатического оттока злокачественных новообразований различных локализаций, размеров и гистотипов [3].

В настоящее время на первый план вышли более широкие проблемы терапевтической роли биопсии СЛУ и клинического значения метастазов, которые невозможно было бы выявить при помощи традиционных методик. Общим для всех локализаций является возможность получить при такой биопсии небольшую массу материала, позволяющую прогнозировать течение заболевания [7]. Концепция СЛУ особенно ценна в тех случаях, когда статус лимфатических узлов является наиболее важным фактором целесообразности проведения органосохраняющего либо адьювантного лечения, однако терапевтическая роль полной лимфаденэктомии пока не ясна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., Чернов В.И., Ляпунов А.Ю. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования лимфоузлов) // Вопросы онкологии. — 2016. — Т. 62. № 6. — С. 807–811.
2. Tax C., Rovers M.M., de Graaf C., Zusterzeel P.L., Bekkers R.L. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *GynecolOncol* 2015 Dec; 139(3):559–67.
3. Чернов В.И., И.Г. Синилкин, С.В. Ширяев. Радионуклидное выявление сторожевых лимфатических узлов. Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Национальное руководство по радионуклидной диагностике, STT. — Томск, 2010. — С. 336–343.
4. Yamashita T., Katayama H., Kato Y. et al. 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.
5. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960; 13:77–78.
6. Баггиш М.С., Каррам М.К. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии Издательство Elsevier Ltd., Лондон, 2009. — 1172 с.
7. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки // Сибирский онкологический журнал. — 2011. — № 2. — С. 72–78.

8. Wydra D., Sawaicki S., Wojtylak S., et al.: Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16:649–654.
9. Варламова Н.В., Скуридин В.С., Нестеров Е.А., Чернов В.И., Тицкая А.А. Исследование острой токсичности нового радиофармацевтического препарата «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » для диагностики в онкологии // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2015. — Т. 78. № 6. — С. 26–29.
10. Yarbrow J.W., Page D.I., Fielding L.P. et al. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference // *Cancer*. 1999. Vol. 86, № 11. P. 2436–2446.
11. Чернов В.И. Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов / В.И. Чернов, С.Г. Афанасьев, И.Г. Синилкин и др. // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — № 4(28). — С. 5–10.
12. Воробьева, Л.И. Методика проведения лимфосцинтиграфии. — Санкт-Петербург, 2010. — С. 23.
13. Wuntakal R, Papadopoulos AJ, Montalto SA, Perovic M, Coutts M, Devaja O. *Int J. Location of Sentinel Lymph Node in Cervical Carcinoma and Factors Associated With Unilateral Detection. Gynecol Cancer*. 2015 Nov; 25(9):1663–8.
14. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977; 39:456–466.
15. Xue-lian Du, Xiu-gui Sheng, Tao Jiang et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer; P.R. China / *BMC Cancer* 2011, 11:157.

АВТОРЫ

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050 г. Томск, пер. Кооперативный, 5; НИИ онкологии Томский НИМЦ, e-mail: alacher@list.ru

Chernyshova Alena Leonidovna, MD, Leading Research Associate, the Gynecology Department, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, 634050, Tomsk, Cooperative Lane, 5, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, e-mail: alacher@list.ru

Ляпунов Александр Юрьевич, врач-ординатор отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050 г. Томск, пер. Кооперативный, 5; НИИ онкологии Томский НИМЦ, e-mail: lyapunov1720.90@mail.ru

Lyapunov Alexander Yurievich, physician-ordinator, the Radionuclide Diagnostics Department, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, 634050, Tomsk, Cooperative Lane, 5, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, e-mail: lyapunov1720.90@mail.ru

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050 г. Томск, пер. Кооперативный, 5; НИИ онкологии Томский НИМЦ, e-mail: chernov@oncology.tomsk.ru

Chernov Vladimir Ivanovich, MD, Professor, Head of the Radionuclide Diagnostics Department, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, 634050, Tomsk, Cooperative Lane, 5, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, e-mail: chernov@oncology.tomsk.ru

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050 г. Томск, пер. Кооперативный, 5; НИИ онкологии Томский НИМЦ, e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Kolomiets Larisa Alexandrovna, MD, Professor, Head of the Gynecology Department, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, 634050, Tomsk, Cooperative Lane, 5, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Синилкин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050 г. Томск, пер. Кооперативный, 5; НИИ онкологии Томский НИМЦ, e-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru

Sinilkin Ivan Gennadievich, Candidate of Medical Science, senior research fellow, the Radionuclide Diagnostics Department, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, 634050, Tomsk, Cooperative Lane, 5, Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, e-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru