

Определение сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке с использованием радиофармпрепарата Сентискан, ^{99m}Tc

А.С. Шевчук^{✉1,2}, А.С. Крылов¹, Р.И. Князев^{1,3}, К.В. Афанасьева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждение. Лимфаденэктомия у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов является необходимым этапом хирургического лечения, ее выполнение позволяет оценить наличие или отсутствие метастатического поражения удаленных лимфатических узлов, определить показания для послеоперационного лечения. Биопсия сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) с ультразвуковым представлением представляется перспективной альтернативой стадирующей лимфаденэктомии при сравнимых отдаленных онкологических результатах и значимом снижении частоты послеоперационных осложнений.

Цель. Представить возможность применения отечественного радиофармпрепарата (РФП) Сентискан, ^{99m}Tc (набор для приготовления РФП, меченного ^{99m}Tc) у больных онкогинекологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Представлена серия клинических случаев применения Сентискана при выполнении биопсии СЛУ у трех больных, страдающих раком тела матки и вульвы.

Результаты. Всем больным за 18–24 ч до операции в шейку матки (при раке эндометрия) и в вульву введено по 0,4 мл приготовленного раствора РФП Сентискан, ^{99m}Tc с общей активностью 150 МБк. Через 2 ч после инъекции препарата выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография брюшной полости и малого таза на аппарате Discovery 670 DR (GE) с последующей 3D-реконструкцией изображений для интраоперационной навигации. Интраоперационно для определения СЛУ использовался портативный γ -детектор RadPointer-Gamma (производитель ООО «МедикорФарма-Урал»). Всем больным произведены детекция и удаление СЛУ с последующей контрольной оценкой уровня γ -излучения, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием с использованием маркеров рапСК, СК18.

Заключение. Представленные клинические наблюдения продемонстрировали высокую эффективность детекции СЛУ при раке эндометрия и раке вульвы с применением РФП Сентискан, ^{99m}Tc. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются перспективными в аспекте снижения травматичности хирургических вмешательств при гинекологическом раке без ухудшения онкологических результатов и широкого применения данной технологии в клинической практике.

Ключевые слова: лимфаденэктомия, рак эндометрия, рак вульвы, сторожевые лимфатические узлы, радиофармпрепарат, Сентискан, ^{99m}Tc

Для цитирования: Шевчук А.С., Крылов А.С., Князев Р.И., Афанасьева К.В. Определение сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке с использованием радиофармпрепарата Сентискан, ^{99m}Tc. Современная Онкология. 2023;25(1):91–98. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202140

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Шевчук Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: oncogyn@live.ru; SPIN-код: 9125-1811; ORCID: 0000-0002-9259-4525

Крылов Александр Сергеевич – канд. мед. наук, зав. лаб. радиоизотопной диагностики отд. радиоизотопной диагностики и терапии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: krilovas@rambler.ru; SPIN-код: 4254-3930; ORCID: 0000-0002-8476-7879

Князев Ростислав Игоревич – канд. мед. наук, науч. сотр. онкологического отд-ния хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sluwba@mail.ru; SPIN-код: 2512-6000; ORCID: 0000-0002-6341-0897

Афанасьева Кристина Владимировна – канд. мед. наук, врач онкологического отд-ния хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: afanassievakr@bk.ru

Alexey S. Shevchuk – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: oncogyn@live.ru; SPIN code: 9125-1811; ORCID: 0000-0002-9259-4525

Alexander S. Krylov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: krilovas@rambler.ru; SPIN code: 4254-3930; ORCID: 0000-0002-8476-7879

Rostislav I. Knyazev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sluwba@mail.ru; SPIN code: 2512-6000; ORCID: 0000-0002-6341-0897

Kristina V. Afanasieva – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: afanassievakr@bk.ru

Determination of sentinel lymph nodes in gynecological cancer using the radiopharmaceutical Sentiscan. A case series

Alexey S. Shevchuk^{✉1,2}, Alexander S. Krylov¹, Rostislav I. Knyazev^{1,3}, Kristina V. Afanasieva¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Lymphadenectomy in patients with malignant female genital neoplasms is a necessary step of surgical treatment, the implementation of which allows assessing the metastatic involvement of the removed lymph nodes and determining indications for postoperative treatment. Sentinel lymph node (SLN) biopsy with ultrastaging method appears to be a good alternative to standard regional lymph node removal with similar long-term oncologic outcomes and significantly lower rates of postoperative complications.

Aim. To present the possibility of using a domestic radiopharmaceutical labeled with technetium-99m (Sentiscan) in patients with gynecological cancer.

Materials and methods. A series of clinical cases of the use of Sentiscan during SLN biopsy in three patients suffering from cancer of the uterus and vulva is presented.

Results. 18–24 hours before the operation, 0.4 ml of the prepared solution of radiopharmaceutical ^{99m}Tc-Sentiscan with a total activity of 150 MBq was injected into the cervix of the uterus with tumors of the uterine body and into the vulva. After 2 hours, SPECT/CT was performed on the Discovery 670 DR (GE) of the abdomen and pelvis, followed by 3D reconstruction of images for better intraoperative navigation. Intraoperatively, a portable gamma detector Rad Pointer Gamma (Medikor Pharma Ural) was used to identify sentinel lymph nodes. Sentinel lymph nodes were removed in all patients, followed by a control assessment of the gamma radiation level, histological and immunohistochemical studies using panCK, CK18 markers.

Conclusion. Presented clinical cases demonstrated high efficacy of sentinel lymph node mapping using radiopharmaceutical Sentiscan. Further studies are necessary for wide implementation of this technology in clinical practice.

Keywords: lymphadenectomy, endometrial cancer, vulvar cancer, sentinel lymph nodes, radiopharmaceutical, Sentiscan

For citation: Shevchuk AS, Krylov AS, Knyazev RI, Afanasieva KV. Determination of sentinel lymph nodes in gynecological cancer using the radiopharmaceutical Sentiscan. A case series. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):91–98. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202140

Введение

В настоящее время у большинства больных гинекологическим раком расширенные лимфаденэктомии (тазовая, парааортальная) выполняются с диагностической целью, т.е. для оценки наличия или отсутствия метастатического поражения лимфатических узлов и последующей выработки тактики послеоперационного лечения. Во многих случаях лимфаденэктомии носят стадирующий характер и при отсутствии метастазов не влияют на онкологические результаты лечения. В то же время эти хирургические процедуры сопряжены с высоким риском развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, нередко препятствующих своевременному началу необходимого адъювантного лечения и существенно ухудшающих качество жизни больных. Методика определения сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) как альтернатива лимфаденэктомии внедрена в клиническую практику при раке молочной железы (РМЖ), тела и шейки матки, вульвы, а также при меланоме в странах Европы и Америки. Эффективность метода подтверждена рандомизированными исследованиями [1].

В настоящее время существует несколько способов детекции СЛУ: колориметрический метод с применением различных красителей, который на сегодняшний день имеет больше историческое значение, радионуклидный способ с использованием различных радиофармпрепаратов (РФП), флюоресцентный способ с использованием индоцианина зеленого (ICG), а также магнитный метод с использованием суперпарамагнитного оксида железа, который на данный момент находится на стадии изучения. В настоящее время актуальной задачей является разработка и внедрение в клиническую практику отечественных препаратов для детекции СЛУ. Российский РФП Сентискан, ^{99m}Tc (производитель ООО «МедикорФарма-Урал»), который является γ-оксидом алюминия, меченным технецием-99m [2], показал свою высокую эффективность при РМЖ [3]. Однако результаты применения при опухолях других локализаций, в том числе при онкогинекологических заболеваниях, в настоящее время ограничены. Данный препарат лицензирован для детекции СЛУ при РМЖ, раке гортани, гортаноглотки и слизистой оболочки полости рта, раке полового члена, мела-

номе, а также при раке тела матки, шейки матки и вульвы. В статье приведен клинический опыт применения препарата Сентискан, ^{99m}Tc на примере трех больных, страдающих злокачественными новообразованиями (ЗНО) женских половых органов.

Клинический случай №1

Пациентке Ч., 50 лет, по поводу межменструальных кровянистых выделений в гинекологическом стационаре по месту жительства выполнена цервикогистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание матки. По данным гистологического исследования в соскобе из полости матки выявлена умереннодифференцированная эндометриодная аденокарцинома. Пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где была комплексно обследована, включая магнитно-резонансную томографию малого таза с внутривенным контрастированием. В полости матки, в области дна, выявлена опухоль размерами 3×1,5×2 см, которая прорастает более 1/2 толщины миометрия, без признаков наличия регионарных и отдаленных метастазов. Больной рекомендовано хирургическое лечение в объеме лапароскопической экстирпации матки с придатками. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению большого рака тела матки данная пациентка относится к промежуточному риску лимфогенного метастазирования, показания к выполнению тазовой и парааортальной лимфаденэктомии в этой группе больных четко не определены. Тем не менее с целью оценки состояния регионарных лимфатических узлов (РЛУ) и более четко определения тактики послеоперационного лечения больной было запланировано проведение биопсии СЛУ.

За 18 ч до выполнения оперативного вмешательства в условиях радиоизотопной лаборатории в строуму шейки матки введено 0,4 мл приготовленного раствора РФП Сентискан, ^{99m}Tc с общей активностью 150 МБк. Инъекцию препарата осуществляли на глубину от 1 до 5 мм в объеме по 0,2 мл (75 МБк) на 3 и 9 часах условного циферблата (рис. 1, 2).

Через 2 ч после введения РФП выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ) брюшной полости и таза на аппарате Discovery 670 DR (GE)

Рис. 1. Точки введения РФП в шейку матки [4].
Fig. 1. Sites of injection of radiopharmaceutical agent (RPA) into the cervix [4].

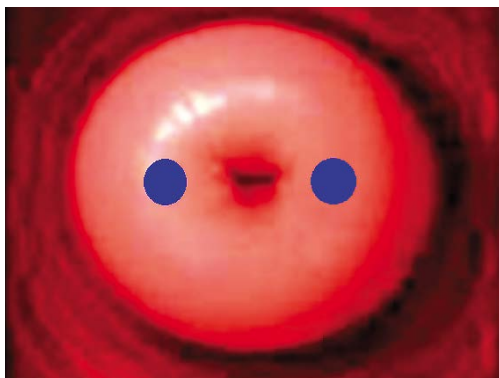
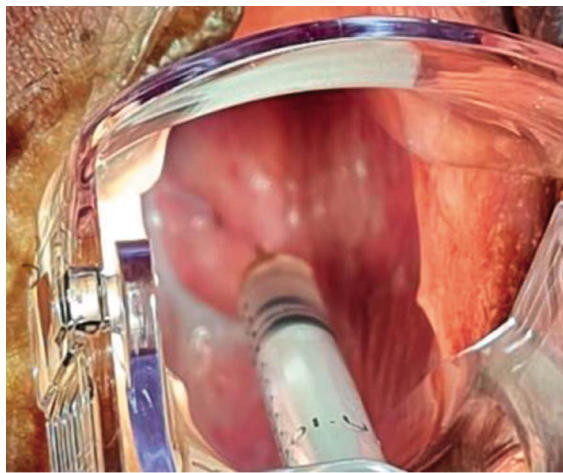


Рис. 2. Введение РФП Сентискан, ^{99m}Tc в шейку матки больной Ч. на 3 часах условного циферблата.
Fig. 2. Injection of Senticscan radiopharmaceutical agent, ^{99m}Tc, into the patient's cervix at 3 o'clock of the conditional dial.



с последующей 3D-реконструкцией изображений для интраоперационной навигации (рис. 3).

Операция проводилась на следующий день после введения РФП. Использован стандартный доступ с применением 4 троакаров. В правой и левой подвздошных областях мы установили по одному 11-миллиметровому порту для возможности использования датчика γ -детектора в контрпозиции по отношению к исследуемым лимфатическим узлам и исключения артефактов, связанных с фоновым излучением от места введения РФП в шейку матки. Для определения СЛУ мы использовали γ -детектор RadPointer-Gamma (производитель ООО «МедикорФарма-Урал»).

Интраоперационно первым определен уровень γ -излучения от места введения РФП – шейки матки (рис. 4).

Далее в проекции левых подвздошных сосудов открыто забрюшинное пространство. На рис. 5 видно, что γ -датчик направлен в сторону подвздошных лимфатических узлов через противоположный порт, в цепочке обтураторных и наружных подвздошных лимфатических узлов определяется фоновое накопление РФП с частотой 28–45 имп/с, при этом обнаружен 1 СЛУ в обтураторной ямке, где частота достигает 422 имп/с. Аналогичные действия выполнены справа (рис. 6). СЛУ справа также был локализован по ходу обтураторного нерва и имел накопление с частотой до 367 имп/с.

После удаления СЛУ оценен уровень γ -излучения от удаленных лимфатических узлов. Видно накопление РФП с частотой 239 имп/с, которое можно соотнести с необходимыми 10% от первичного места введения (рис. 7).

Удаленные СЛУ отправлены в патологоанатомическую лабораторию для проведения планового гистологического исследования с применением методики ультрастадирования,

Рис. 3. ОФЭКТ/КТ брюшной полости и таза пациентки Ч. во фронтальной (а), аксиальной (b) проекциях и 3D-реконструкция (с). На снимке (а) видно место введения РФП, небольшое накопление в мочевом пузыре, а также накопление РФП лимфатическими узлами таза. Справа определяется цепочка лимфатических узлов с максимальным накоплением РФП первыми двумя лимфатическими узлами, при измерении SUV_{max} уровень накопления в них составил 308, в двух других уровень значительно ниже – SUV_{max} до 38, в лимфатических узлах слева визуализирован один СЛУ с уровнем SUV_{max} до 240. На аксиальном снимке (b) и 3D-реконструкции (с) хорошо видна локализация СЛУ.

Fig. 3. Single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) of the abdomen and pelvis of patient Ch. in the frontal (a), axial (b) planes, and 3D reconstruction (c). Image (a) shows the site of the RPA injection, a slight uptake in the bladder, and an uptake of RPA by the pelvic lymph nodes. On the right, the chain of lymph nodes with the maximum RPA uptake by the first two lymph nodes was determined; when measuring SUV_{max} , the uptake in them was 308; in the other two, the level was much lower, up to 38, in the lymph nodes on the left, one SLN with the level of SUV_{max} up to 240 is visualized. In the axial image (b) and 3D reconstruction (c), SLN is clearly visible.

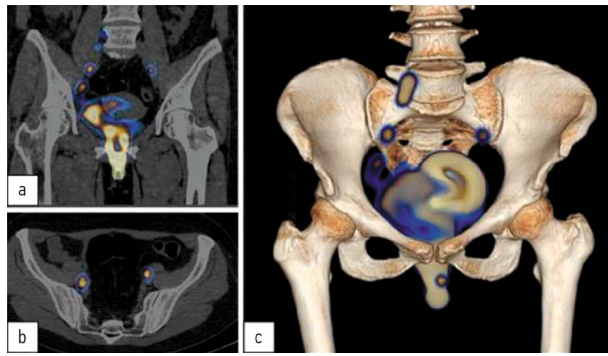


Рис. 4. Определение уровня γ -излучения от места введения РФП (шейка матки).
Fig. 4. Measurement of γ -radiation at the site of RPA injection (cervix).



нацеленной на поиск микрометастазов. Продолжительность этапа определения лимфатических узлов составила 15 мин, следующим этапом операции была экстирпация матки с придатками. Хирургическое вмешательство завершено без дренирования малого таза, в день операции пациентка активизирована и выписана на 3-и послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии. При плановом гистологическом заключении выявлено, что опухоль имеет строение умереннодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы, прорастающей в миометрий на глубину более 1/2 толщины (глубина инвазии 10 мм при толщине миометрия 15 мм), ангиолимфатическая и периневральная инвазия не выявлены, распространение опухоли на шейку матки не определяется. Дополнительно проведено ультрастадирование СЛУ посредством 13 серийных срезов каждого лимфатического узла и иммуногистохимического исследования с использованием маркеров рапСК, СК18. Микрометастазы и изолированные опухолевые клетки не выявлены. Онкологическим консилиумом рекомендовано динамическое наблюдение в онкодиспансере по месту жительства.

Клинический случай №2

Пациентка А., 61 год, обратилась к гинекологу по месту жительства с жалобами на кровянистые выделения из половых путей на фоне постменопаузы. По месту жительства выполнена цервикогистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание матки. По данным гистологического

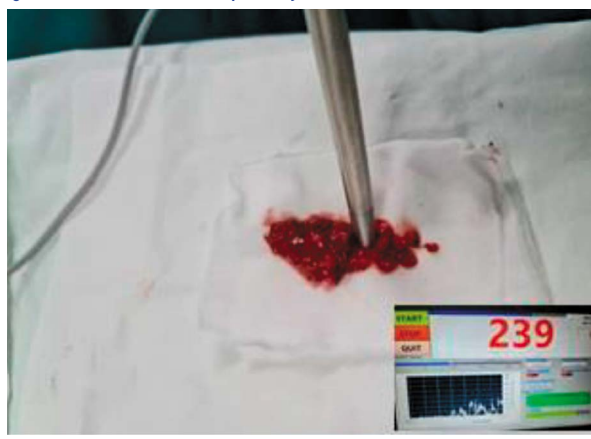
Рис. 5. Поиск и детекция СЛУ в левой подвздошной области.
Fig. 5. Search and detection of sentinel lymph node (SLN) in the left iliac region.



Рис. 6. Поиск и детекция СЛУ в правой подвздошной области.
Fig. 6. Search and detection of SLN in the right iliac region.



Рис. 7. Контрольное измерение γ -активности от удаленного СЛУ.
Fig. 7. Control measurement of γ -activity from removed SLN.



исследования – низкодифференцированная эндометриодная аденокарцинома. Направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием матка не увеличена, в полости матки имеется экзофитная опухоль размерами 3,8×2,7×3,2 см, с участками нарушения зональной структуры миометрия более 1/2 его толщины, инвазия не доходит до серозной оболочки матки. Тазовые и парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Другой патологии при обследовании не выявлено. Учитывая стадию болезни и гистологическое строение опухоли, пациентка относится к высокому риску лимфогенного метастазирования. В со-

Рис. 8. ОФЭКТ/КТ брюшной полости и таза пациентки А. во фронтальной (а), аксиальной (b) проекциях и 3D-реконструкция (с).
Fig. 8. SPECT/CT of the abdomen and pelvis of patient A. in the frontal (a), axial (b) planes, and 3D reconstruction (c).

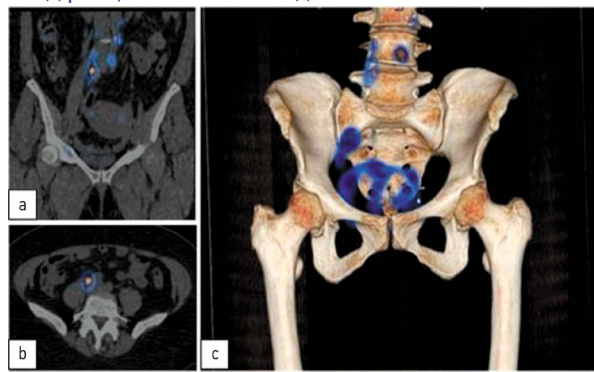
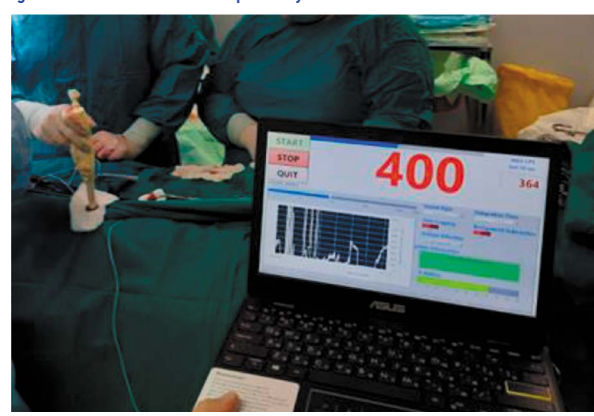


Рис. 9. Контрольное измерение γ -активности удаленного СЛУ.
Fig. 9. Control measurement of γ -activity from removed SLN.



ответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России больной показана экстирпация матки с придатками, тазовая и парааортальная лимфаденэктомии. Следует отметить, что ранее больной выполнены 2 открытые операции по поводу неопухоловой патологии.

За 24 ч до операции РФП Сентискан, ^{99m}Tc введен в строму шейки матки по методике, представленной в клиническом случае №1. Через 2 ч после введения выполнено ОФЭКТ/КТ брюшной полости и таза (рис. 8).

Визуализировано накопление РФП лимфатическими узлами малого таза. Справа лимфатический узел с SUV_{max} до 256, слева визуализирован один СЛУ с уровнем SUV_{max} 134, также при ОФЭКТ/КТ визуализируется парааортальный лимфатический узел на уровне нижней брыжеечной артерии с SUV_{max} 190.

Операция проведена на следующий день после введения РФП. После выполнения лапаротомии, ревизии брюшной полости и малого таза начат поиск СЛУ с использованием γ -детектора RadPointer-Gamma. В месте введения РФП в шейку матки интенсивность импульсов достигала 2800 имп/с. Открыто забрюшинное пространство в проекции подвздошных сосудов. Отмечено фоновое накопление РФП лимфатическими узлами малого таза слева без какой-либо пиковой активности. В области бифуркации общей подвздошной артерии справа определен лимфатический узел с частотой 342 имп/с. Учитывая результаты ОФЭКТ/КТ и накопление в парааортальных лимфатических узлах, выполнена γ -детекция лимфатических узлов до уровня левой почечной вены. На уровне отхождения нижней брыжеечной артерии определена активность в парааортальном лимфатическом узле слева с частотой 234 имп/с. После удаления СЛУ проверена активность, которая в подвздошном лимфатическом узле достигала 400 имп/с (рис. 9).

После определения СЛУ, занявшего 15 мин, хирургическое вмешательство завершено в запланированном объеме. Пациентка выписана на 6-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии. При плановом гистологическом заключении морфологическая картина соответствует низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме, прорастающей в миометрий на глубину более 1/2 (глубина инвазии 12 мм при толщине миометрия 16 мм), ангиолимфатическая и периневральная инвазия не выявлены, распространение опухоли на шейку матки не определяется. При исследовании СЛУ из правой подвздошной области выявлен метастаз эндометриоидной аденокарциномы. Метастатического поражения других удаленных лимфатических узлов, в том числе парааортального СЛУ, не обнаружено. Пациентка обсуждена на консилиуме; учитывая данные гистологического исследования, рекомендовано проведение послеоперационной полихимиотерапии и внутриматочной лучевой терапии.

Клинический случай №3

Пациентке А. 54 лет, которую более года беспокоит зуд в области большой половой губы справа, гинекологом по месту жительства проводилась противовоспалительная и противовоздушная терапия. В связи с появлением образования на вульве произведена эксцизионная биопсия опухоли, при гистологическом исследовании обнаружен плоскоклеточный рак. Направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При пересмотре готовых гистологических препаратов – ороговевший плоскоклеточный рак с глубиной инвазии 2 мм. При осмотре на кресле отмечается атрофия слизистой преддверия влагалища, а также больших и малых половых губ, в области левой малой половой губы послеоперационный рубец протяженностью до 3 см без признаков наличия опухолевой ткани. Учитывая уровень инвазии, размер и локализацию первичной опухоли на вульве, отсутствие данных о метастатическом поражении РЛУ и основываясь на клинических рекомендациях, больному показано выполнение вульвэктомии и двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомии или биопсии СЛУ.

За 24 ч до операции подслазисто в 4 точки на 0, 3, 6 и 9 часах условного циферблата введено по 0,1 мл приготовленного раствора РФП Сентискан, ^{99m}Tc с общей активностью 150 МБк (рис. 10).

Через 2 ч после введения РФП выполнена ОФЭКТ/КТ таза (рис. 11).

В условиях операционной γ -детектором произведен поиск СЛУ в паховых областях с обеих сторон. В паховой области слева определена точка активности до 329 имп/с (рис. 12).

Выполнен разрез кожи 3 см параллельно левой паховой складке, пересечена поверхностная фасция Кампера. Путем послышого разделения слоев клетчатки в проекции большой подкожной вены при помощи γ -детектора определен СЛУ. После удаления СЛУ проверена активность, которая достигала 576 имп/с (рис. 13). Произведена биопсия правых паховых СЛУ аналогичным образом с последующей вульвэктомией. Двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия не проводилась.

По результатам планового гистологического и иммуногистохимического заключения в пределах исследованного материала опухолевых клеток не обнаружено. Не выявлены также микрометастазы и изолированные опухолевые клетки. Пациентка выписана на 5-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии, обсуждена на консилиуме, рекомендовано динамическое наблюдение онколога по месту жительства.

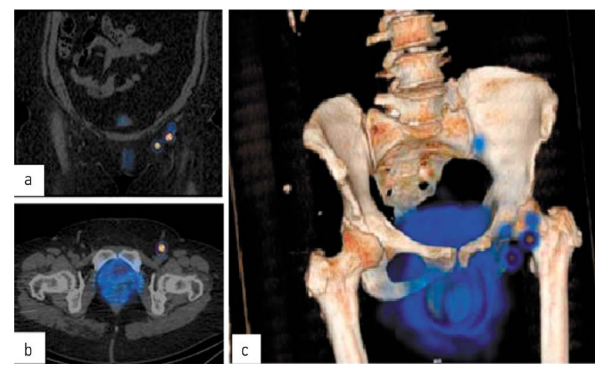
Обсуждение

На данный момент хирургический метод является одним из основных в лечении больных ЗНО женских половых органов. Операции носят не только лечебный характер, когда удаляется первичная опухоль с метастатически пораженными лимфатическими узлами, но и стадирующий характер,

Рис. 10. Введение РФП под слизистую оболочку вульвы.
Fig. 10. Injection of RPA under the vulvar mucosa.



Рис. 11. ОФЭКТ/КТ таза пациентки А. во фронтальной (а), аксиальной (b) проекциях и 3D-реконструкция (с).
Fig. 11. SPECT/CT of the pelvis of patient A. in the frontal (a), axial (b) planes, and 3D reconstruction (c).



направленный на определение распространенности опухолевого процесса, формирование показаний для адъювантной терапии. По этой причине лимфаденэктомия при ЗНО женских половых органов является необходимым компонентом хирургического лечения, оборотной стороной выполнения которой являются интра- и послеоперационные осложнения, такие как ранения магистральных кровеносных сосудов, мочеточников, нервных стволов и сплетений таза, послеоперационные кровотечения, лимфорей, лимфедема и лимфатические кисты, инфекционные осложнения. Так, по данным разных авторов, лимфатические кисты образуются в 1–87,2% случаев [5, 6]. Высокая частота развития послеоперационных осложнений и низкая частота метастатического поражения РЛУ при клинически ранних стадиях обуславливают продолжающиеся споры относительно необходимости выполнения стадирующих лимфаденэктомий [7]. Ответом на этот вопрос может стать биопсия СЛУ с последующим ультрастадированием.

По международным клиническим рекомендациям возможно определение СЛУ любым доступным в клинике методом. Наиболее эффективным считается детекция СЛУ радиоизотопным и флюоресцентным способами. По данным J. Now и соавт., для ICG частота детекции составила 87% (двустороннего – 65%), а для препаратов, меченных технецием-99m, – 88% (двустороннего – 71%) [8]. Для определения СЛУ РФП должен удовлетворять следующим требованиям:

Рис. 12. Применение γ -детектора с целью определения локализации СЛУ у больной раком вульвы.
Fig. 12. Use of a γ -detector to locate the SLN in a patient with vulvar cancer.

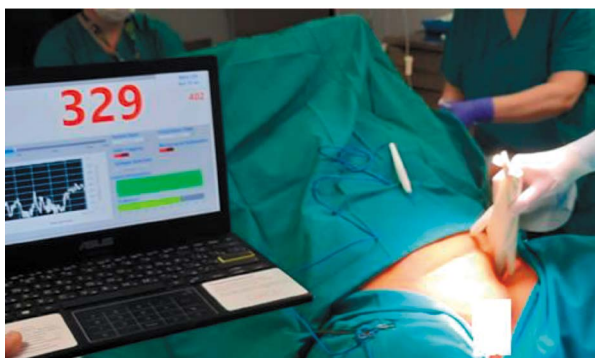


Рис. 13. Контрольное измерение γ -активности от удаленного СЛУ.
Fig. 13. Control measurement of γ -activity from removed SLN.



РФП должен быстро достигать СЛУ и достаточно длительно в нем задерживаться. Оптимальной считается возможность обнаружения РФП в СЛУ через 15–30 мин после введения РФП, а экспозиция в СЛУ должна быть в течение 4–24 ч. При применении РФП существует возможность обнаружения нескольких путей лимфатического оттока, в случаях выполнения отсроченной лимфосцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ – на следующий день после введения¹. Чувствительность и специфичность различных РФП примерно одинаковые. В США используют ^{99m}Tc-sulphur, в Европе – ^{99m}Tc-Nanocoll, в Канаде и Австралии – ^{99m}Tc-Antimony trisulphide. В нашей работе показана возможность применения отечественного препарата Сентискан, ^{99m}Tc у больных раком тела матки и вульвы.

В клинических рекомендациях Европейского общества онкогинекологов и Американского общества онкологов биопсия СЛУ рассматривается как предпочтительная опция по отношению к лимфаденэктомии при гинекологическом раке (тела и шейки матки, вульвы). Методика зарекомендовала себя в связи со схожими результатами диагностической и прогностической предсказательной ценности по отношению к рутинной лимфаденэктомии, с аналогичными данными по общей и безрецидивной выживаемости при более низких показателях осложнений. Исследование SENTI-ENDO, опубликованное в 2014 г., продемонстрировало, что при долгосрочном наблюдении за больными раком тела матки никаких различий в безрецидивной выживаемости в зависимости от статуса СЛУ не наблюдалось. Данные результаты подтверждают влияние биопсии СЛУ на объем

хирургического лечения и показания для адъювантной терапии [9].

Для рака тела матки регионарными являются тазовые и парааортальные лимфатические узлы. Проспективные и ретроспективные исследования, сравнивающие исследование СЛУ с ультрастадированием и стадирующую лимфаденэктомию при раке тела матки с клинически I стадией заболевания, показали приемлемые результаты биопсии СЛУ при выявлении метастатически пораженных лимфатических узлов, с низким уровнем ложноотрицательных результатов (от 0 до 3,8%). Определение СЛУ должно стать методом выбора за счет его преимущества перед рутинной лимфаденэктомией, при которой, по некоторым данным, может быть пропущено до 5% пораженных лимфатических узлов в связи с их расположением вне стандартных границ лимфаденэктомии. Недавние исследования показали эффективность данной методики при опухолях тела матки высокого риска лимфогенного метастазирования (серозный рак, светлоклеточный рак, карциносаркома) [10].

Для ЗНО вульвы регионарными являются пахово-бедренные лимфатические узлы, метастатическое поражение которых – основной фактор неблагоприятного прогноза. В этой связи необходимо исследование РЛУ, которое может быть выполнено путем пахово-бедренной лимфаденэктомии. Низкая частота, по данным разных авторов, – от 1 до 3%, метастатического поражения РЛУ при IA обуславливает возможность отказа от хирургического стадирования [11]. При IB–II стадиях частота поражения РЛУ составляет около 8%, и выполнение односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомии при латеральной локализации опухоли и двусторонней при центральной локализации является обязательным. Однако частота послеоперационных осложнений достигает 70% при выполнении расширенной вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией [12–14]. Результаты исследования GROINS-V легли в основу рутинного определения СЛУ у больных ранним раком вульвы [15–17]. Биопсия СЛУ, так же как и при других локализациях, может быть выполнена с использованием РФП, метиленового синего красителя, ICG [18–22].

С. Meads и соавт. опубликовали результаты метаанализа, продемонстрировавшего высокую чувствительность обнаружения СЛУ при использовании РФП, которая составила 94% [23]. По данным А. Covens и соавт., частота ложноотрицательных результатов при биопсии СЛУ составила от 4,4 до 8,8%, рецидивы в паховых областях развились у 2,8% больных после проведенной биопсии СЛУ и у 2,6% после выполненной пахово-бедренной лимфаденэктомии [24].

В серии представленных нами клинических наблюдений детекция СЛУ с использованием отечественного РФП Сентискан, ^{99m}Tc удалось успешно провести у всех трех больных, из них у одной пациентки при раке эндометрия с высоким риском лимфогенного метастазирования выявлен метастаз в СЛУ, что повлияло на выбор адъювантной терапии. Технологией определения СЛУ, предлагаемая российскими разработчиками, обеспечивает возможность эффективной детекции СЛУ при различных видах оперативных вмешательств (видеоэндоскопические, лапаротомные, операции на мягких тканях). Применение данной методики при раке эндометрия, шейки матки и вульвы требует проведения дальнейших исследований для широкого внедрения в клиническую практику.

Закключение

Биопсия СЛУ – малоинвазивный хирургический метод, направленный на удаление лимфоузлов первого эшелона лимфатического оттока с последующим гистологическим исследованием. Результаты проведенных работ продемонст-

¹Очиров М.О., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., и др. Патент №2705433 С1 Российская Федерация, МПК А61В 6/03, А61К 51/00, А61Р 43/00. Способ визуализации «сторожевых» лимфатических узлов при раке эндометрия: №018127806; заявл. 27.07.2018; опубл. 07.11.2019; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

рировали безопасность применения этой методики при злокачественных опухолях различных локализаций. Отказ от стандартной лимфаденэктомии в пользу определения СЛУ снижает частоту послеоперационных осложнений и положительно влияет на качество жизни больных. В этой работе на примере больных раком тела матки, которым выполнена лапароскопическая и лапаротомная операция, и раком вульвы показан положительный опыт использования отечественного РФП, меченного технецием-99m (Сентискан, ^{99m}Tc), который с высокой точностью позволил определить СЛУ. Широкое внедрение биопсии СЛУ, в том числе с применением Сентискана, ^{99m}Tc , может в будущем послужить основой отказа от выполнения стадирующих лимфаденэктомий.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Очиров М.О., Кишкина А.Ю., Коломиец Л.А., Чернов В.И. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия: история и современность. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018;14(4):65-71 [Ochirov MO, Kishkina Alu, Kolomiets LA, Chernov VI. Biopsia storozhevykh limfaticeskikh uzlov pri khirurgicheskom lechenii raka endometrii: istoriia i sovremennost'. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2018;14(4):65-71 (in Russian)].
2. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., и др. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2015;2:45-7 [Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, et al. Opyt razrabotki innovatsionnykh radiofarmpreparatov v Tomskom NII onkologii. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2015;2:45-7 (in Russian)].
3. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., и др. Использование ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ. *Вопросы онкологии*. 2015;4:624-8 [Krzhevitskii PI, Kanaev SV, Novikov SN, et al. Ispol'zovanie OFEKT-KT dlia vizualizatsii signal'nykh limfaticeskikh uzlov u bol'nykh RMZh. *Voprosy onkologii*. 2015;4:624-8 (in Russian)].
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2023 – December 22, 2022. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>. Accessed: 15.02.2023.
5. Князев Р.И., Жордания К.И., Шевчук А.С. Хирургические факторы риска развития лимфатических кист после тазовой лимфаденэктомии у больных раком тела матки. *Онкогинекология*. 2021;1:57-64 [Kniazev RI, Zhordania KI, Shevchuk AS. Khirurgicheskie faktory riska razvitiia limfaticeskikh kist posle tazovoi limfadenektomii u bol'nykh rakom tela matki. *Onkoginekologiya*. 2021;1:57-64 (in Russian)].

6. Скрепцова Н.С., Новикова Е.Г., Степанов С.О. Тактика ведения пациентов после тазовой лимфаденэктомии с использованием ультразвукового метода. *Вопросы онкологии*. 2011;57(3):327-36 [Skreptsova NS, Novikova EG, Stepanov SO. Taktika vedeniia patsientov posle tazovoi limfadenektomii s ispol'zovaniem ul'trazvukovogo metoda. *Voprosy onkologii*. 2011;57(3):327-36 (in Russian)].
7. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Хирургическое лечение рака тела матки. *Злокачественные опухоли*. 2014;3(10):72-80 [Nechushkina VM, Morkhov Klu, Kuznetsov VV. Khirurgicheskoe lechenie raka tela matki. *Zlokachestvennye oprukholi*. 2014;3(10):72-80 (in Russian)].
8. How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol*. 2018;70(2):194-214. DOI:10.23736/S0026-4784.17.04179-X
9. Darai E, Dubernard G, Bats AS, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):54-9. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.09.011
10. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, et al. Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(1):196-202. DOI:10.1245/s10434-015-4612-2
11. Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):719-33. DOI:10.1097/01.AOG.0000202404.55215.72
12. Cham S, Chen L, Burke WM, et al. Utilization and Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):754-60. DOI:10.1097/AOG.0000000000001648
13. Huang J, Yu N, Wang X, Long X. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8722. DOI:10.1097/MD.00000000000008722
14. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):884-9. DOI:10.1200/JCO.2007.14.0566
15. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):155-9. DOI:10.1016/j.ygyno.2012.11.034
16. Stomovitz BM, Coleman RL, Oonk MH, et al. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;138(2):472-7. DOI:10.1016/j.ygyno.2015.05.017
17. Oonk MH, Hollema H, van der Zee AG. Sentinel node biopsy in vulvar cancer: Implications for staging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(6):812-21. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2015.03.007
18. Ганцев Ш.Х., Липатов О.Н., Меньшиков К.В. Детекция сторожевого лимфатического узла при раке вульвы, современные технологии. *Креативная хирургия и онкология*. 2018;8(4):292-7 [Gancev ShH, Lipatov ON, Men'shikov KV. Detekciya storozhevogo limfaticeskogo uzla pri rake vulvy, sovremennye tekhnologii. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya*. 2018;8(4):292-7 (in Russian)]. DOI:10.24060/2076-3093-2018-8-4-292-297
19. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3786-91. DOI:10.1200/JCO.2011.41.2528
20. Verbeek FP, Tummers QR, Rietbergen DD, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer Using Combined Radioactive and Fluorescence Guidance. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):1086-93. DOI:10.1097/IGC.0000000000000419
21. Zigras T, Kupets R, Barbera L, et al. Uptake of sentinel lymph node procedures in women with vulvar cancer over time in a population based study. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):574-9. DOI:10.1016/j.ygyno.2019.03.010
22. Brincat MR, Muscat Baron Y. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Vulvar Carcinoma: An Evidence-Based Insight. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(8):1769-73. DOI:10.1097/IGC.0000000000001075
23. Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(12):2837-46. DOI:10.1038/bjc.2014.205
24. Covens A, Vella ET, Kennedy EB, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol*. 2015;137(2):351-61. DOI:10.1016/j.ygyno.2015.02.014



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023