

*И.В. Берлев^{1,2}, Е.А. Ульрих^{1,2}, З.Н. Ибрагимов¹, К.Д. Гусейнов¹, Т.В. Городнова¹,
С.Н. Новиков¹, П.И. Крживицкий¹, Т.Т. Роговская¹, Г.Б. Мкртчян¹, Ю.Н. Трифанов¹,
Е.А. Некрасова¹, Е.Г. Бежанова², Р.Д. Ахмеров¹, Н.А. Микая¹, А.Ф. Урманчиева^{1,2},
С.В. Канаев¹*

Возможности детекции сигнальных лимфатических узлов при раке эндометрия радиоизотопным и флуоресцентным (ICG) методами

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
²ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

На базе онкогинекологического и радиологического отделений НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова выполнен сравнительный анализ результатов детекции сигнального лимфатического узла (СЛУ) при помощи флуоресцентного метода с использованием Индоцианина зеленого (ICG) и радиоизотопного — с меченым Технецием 99m коллоидным радиофармпрепаратом (РФП) у больных раком эндометрия, подвергавшихся лапароскопической гистерэктомии с лимфаденэктомией с июня 2016 по декабрь 2016 года. В исследование вошли 19 пациенток раком эндометрия ранних стадий. Представлены также специфичность и чувствительность методов лучевой диагностики: УЗИ и МРТ в выявлении метастатического поражения тазовых лимфатических узлов.

Ключевые слова: Сигнальные лимфатические узлы, рак тела матки, индоцианина зеленый (ICG), Технеций 99m, лапароскопическая гистерэктомия с лимфаденэктомия

По рекомендации FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) лимфаденэктомия является неотъемлемой частью полного хирургического стадирования рака эндометрия (РЭ). Однако роль лимфаденэктомии при раннем раке эндометрия, а именно I клинической стадии, остается неясной: во-первых, ввиду невысокого, но возможного риска лимфогенного метастазирования при неинформативности методов лучевой диагностики (УЗИ и МРТ) в выявлении микрометастазов; во-вторых, в связи с тем, что завышение показаний к неоправданной лимфаденэктомии при отсутствии метастатического поражения может провоцировать неоправданные осложнения (образование лимфокист, лимфостаз лона, нижних конечностей).

В настоящее время рекомендуется выделять три группы больных раком эндометрия I клинической стадии в зависимости от риска лимфогенного метастазирования (ESMO, ESTRO, ESGO,

2016) [5]: рак эндометрия с низким риском — G1 или 2 с поверхностной инвазией в миометрий < 50%, с промежуточным риском — G1 или 2 с инвазией >50% или G3 с поверхностной инвазией < 50%, с высоким риском — G3 с глубокой инвазией >50%. Определение сигнального лимфоузла с его морфологическим исследованием может позволить как выявить микрометастазы и выполнить системную лимфаденэктомию, так и при отсутствии метастазирования избежать системной лимфаденэктомии. Если для больных РЭ с высоким риском метастазирования системная лимфаденэктомия является обязательной процедурой, то для больных с промежуточным и низким риском крайне актуально определение сигнального лимфоузла для решения вопроса о целесообразности системной лимфаденэктомии. В настоящее время ведутся активные исследования в этой области в различных клиниках мира, в том числе в онкогинекологической клинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в г. Санкт-Петербурге [1, 2, 3, 4, 5].

Материалы и методы

С июня 2016 года по декабрь 2016 года у 19 первичных больных РЭ с клиническими стадиями (с)T1NxM0, проходивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, проведен сравнительный анализ результатов проспективного исследования по радионуклидной и флуоресцентной детекции лимфатических узлов. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Всем больным выполнялось стандартное клинко-инструментальное обследование, включавшее в себя диагностическое раздельное выскабливание полости матки и цервикального канала, физикальный осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, рентгенограмму органов грудной клетки, маммографию. Все больные давали информированное согласие на участие в протоколе детекции СЛУ, включающим процедуры с лучевой нагрузкой. У всех 19 пациенток использовались одновременно оба препарата.

Пациенткам, вошедшим в исследование, выполнялось введение 740-860 МБк меченого Технецием 99m коллоидного радиофармпрепарата (РФП) с диаметром частиц 1000 нм. РФП изготавливали непосредственно перед использова-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток раком эндометрия (РЭ), вошедших в исследование (n=19)

Характеристика	Больные РЭ (n=19)
Средний возраст	65 (54-77)
Клиническая стадия (FIGO)	
IA	4 (21%)
IB	15 (79%)
Гистологический тип	
Эндометриодная аденокарцинома	17 (89%)
Серозная аденокарцинома	2 (11%)
Степень дифференцировки опухоли	
G1	6 (32%)
G2	6 (32%)
G3	7 (36%)
Индекс массы тела	35.3 (25.9-46.6)
Группы риска	
Низкий	2 (11%)
Промежуточный	8 (42%)
Высокий	9 (47%)

нием. Введение РФП производилось стерильным шприцом в шейку матки на 3 и 9 часов условного циферблата в объеме 0,5 мл. Через 3 часа после введения РФП радионуклидная визуализация лимфатических узлов выполнялась в виде серии статических изображений на аппарате Siemens с системой ОФЭКТ/КТ. При анализе ОФЭКТ/КТ изображений отмечались количество и локализация лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды (рис. 1). Определялись сигнальные лимфатические узлы, которые

соответствовали хотя бы одному из следующих критериев: единственный лимфоузел, накапливающий радиофармпрепарат; первый визуализированный лимфатический узел; лимфоузел, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов; лимфоузел, расположенный в параметральной области. Все лимфатические узлы, визуализированные в той или иной анатомической области после появления в данной области, СЛУ рассматривались как лимфоузлы 2 и 3 порядков.

Через 20 часов после выполнения исследования всем 19 пациенткам выполнялась лапароскопическая операция под эндотрахеальным наркозом с использованием 4-х троакаров видеоэндоскопической установки. Первый вводился параумбиликально для оптической системы (10 мм), последующие (5 мм) — в подвздошных областях и над лобком. После коагулирования трубно-маточных углов, непосредственно перед введением маточного манипулятора в шейку матки вводился ICG (25 мг препарата разведенного в 10 мл воды для инъекций). Препарат вводился в строму шейки матки при помощи шприца в стерильных условиях в области 3 и 9 часов, после чего типично устанавливался маточный манипулятор. В дальнейшем производилось вскрытие брюшины над подвздошными сосудами и запирающей ямкой с обеих сторон. Далее камера переводилась в инфракрасный режим (режим ICG) для визуализации окрасившихся СЛУ. Первые окрасившиеся лимфатические узлы с обеих сторон лимфодиссекции во всех случаях (рис. 2) помещались в EndoBag и извлекались из брюшной полости. Следующим этапом являлась оценка извлеченных

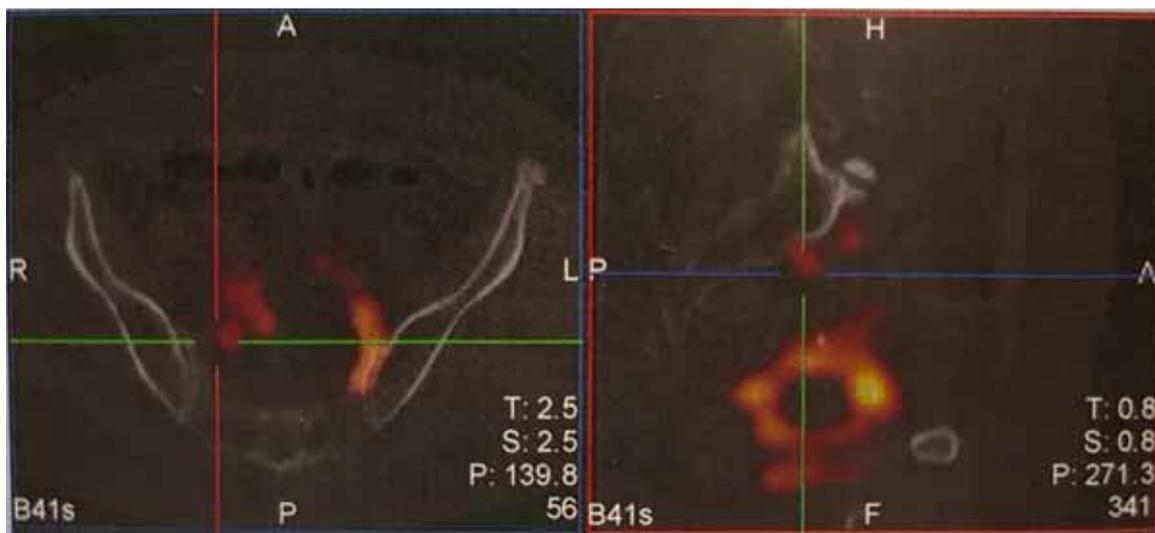


Рис.1. Изображение СЛУ при выполнении ОФЭКТ/КТ

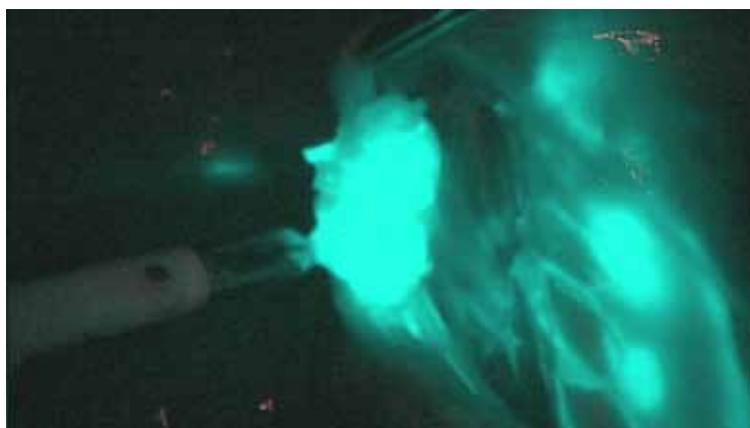


Рис. 2. Окрасенный ICG лимфатический узел, выявленный в области бифуркации общей подвздошной артерии (инфракрасный режим)

окрашенных узлов аппаратом GammaFinder II, оценивалось наличие радиоактивности препарата в лимфатических узлах, далее СЛУ направлялись на интраоперационное гистологическое исследование. В дальнейшем выполнялась лимфодиссекция обеих параметрий в полном объеме, вне зависимости от положительного или отрицательного ответа интраоперационного срочного гистологического заключения на предмет наличия метастаза в сигнальном лимфатическом узле. Комплекс узлов единым блоком удалялся из подвздошной области и помещался в контейнер «EndoBag». После двусторонней лимфодиссекции выполнялась гистераднексэктомия. Препараты из брюшной полости удалялись через влагалище. Влагалище ушивалось наглухо. Перед отправкой удаленных тазовых лимфоузлов на морфологическое исследование производилось маркирование анатомических групп и дальнейшее исследование лимфатических узлов аппаратом GammaFinder II.

В ходе хирургического вмешательства, а также в послеоперационном периоде значимых для жизнедеятельности пациенток осложнений выявлено не было.

Результаты и обсуждение

В исследовании у 19 пациенток было удалено 43 СЛУ. У 18/19 (95%) пациенток, вошедших в исследование, произошло окрашивание сигнальных лимфатических узлов красителем ICG. У каждой пациентки окрашивалось от 1 до 3 лимфатических узлов. Чаще всего окрашивание СЛУ происходило в интервале от 5 до 15 минут после введения препарата. Окрашивание СЛУ происходило достаточно интенсивно, равномерно, без затекания препарата в окружающие ткани, с четкими границами лимфатических протоков. Билатерально окрасились ICG лимфоузлы у 16/19 (84%) пациенток. У 2/19 (11%) окрашивание отмечено только с одной стороны. В одном случае при окрашивании ICG СЛУ не был выявлен. По данным ОФЭКТ/КТ СЛУ были выявлены у 16/19 (84%) пациенток, причем билатеральное окрашивание наблюдалось у 11/19 (58%) больных; не произошло детекции у 3/19 (16%) пациенток. При выполнении детекции аппаратом GammaFinder II у 17/19 (89%) пациенток выявлены СЛУ, при этом билатерально – 15/19 (78%). РФП накапливался в идентичных с окрашенными препаратом ICG СЛУ. В 2/19 (11%) случаях радиоактивность препарата в лимфатических узлах установлена не была (табл. 2).

Таблица 2. Локализация сигнальных лимфатических узлов в зависимости от метода детекции

Метод \ Локализация	ICG	РФП (GammaFinder II)	P (χ ²)
С одной стороны	2 (11%)	2 (11%)	0,832
С двух сторон	16 (84%)	15 (78%)	
Не выявлено	1 (5%)	2 (11%)	
Всего	19	19	

В описанных наблюдениях (табл. 2) отсутствие транспорта радиоколлоидов из места

введения в СЛУ, возможно объясняется несоответствием между небольшим диаметром лимфатических капилляров и крупным размером коллоидных частиц. Различия в эффективности визуализации СЛУ после введения ISG (84%) и более крупных коллоидных частиц (78%) оказались статистически недостоверными (p = 0,675). Сравнительный анализ указывает также на существенные отличия характера флуоресцентного метода от использования коллоидных РФП — картина путей лимфооттока от опухоли оказалась значительно разнообразнее, более чем у половины обследованных больных в 11/19 (57,9%) случаев.

Наиболее частым расположением СЛУ у пациенток стала область бифуркации наружной и внутренней подвздошной артерии 13/19 (68%). Суммарно, флуоресцентным методом было выявлено 43 СЛУ, тогда как РД выявила 35 СЛУ. В обоих случаях накопление препаратов определялось в области бифуркации общей подвздошной артерии как в правом, так и в левом параметрии: ICG выявил 22/43 (52%) лимфоузла, РФП накопился в 18/35 (52%) лимфоузлах. В области наружных подвздошных сосудов выявлено 14/43 (32%) ЛУ с помощью ICG и 11/35 (31%) с помощью РФП. Наименьшее число узлов окрасилось препаратом ICG в области внутренних подвздошных артерий 7/43 (16%) и 6/35 (17%) с использованием РФП (рис. 3).

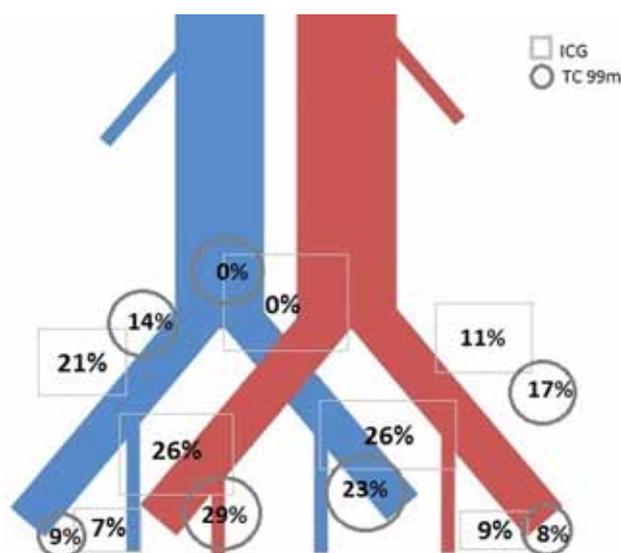


Рис. 3. Локализация сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия (n=19)

По результатам интраоперационного и послеоперационного гистологических исследований в 2/19 (11%) случаях были выявлены метастазы

в тазовые лимфатические узлы у пациенток с промежуточным и высоким риском метастазирования (таблица 3).

Таблица 3. Связь между группами риска и метастазами в тазовые лимфатические узлы у больных раком эндометрия (n= 19)

Группы риска	Метастазы в тазовые лимфоузлы	P (χ ²)
Низкий	0/6 (0%)	0,638
Промежуточный	1/6 (17%)	
Высокий	1/7 (14%)	
Всего	2/19 (11%)	

Для расчета чувствительности и специфичности методов лучевой диагностики поражения тазовых лимфоузлов при РЭ считали: истинно положительными примерами случаи совпадения диагноза по применяемому методу и патоморфологической картине, истинно отрицательными — случаи отсутствия метастаза при исследовании и гистологическом заключении. Ложно положительный результат (гипердиагностика) выставлялся при несовпадении положительного результата исследования отрицательной гистологической картине, ложно отрицательный — при несовпадении отрицательного результата метода положительному исходу по гистологическому материалу.

По данным методов лучевой диагностики (УЗИ и МРТ) признаки метастатического поражения тазовых ЛУ определялись у 4/19 (21%) больных РЭ. УЗИ признаки опухолевого поражения тазовых лимфатических узлов отмечались у 2 (11%) из 19 обследованных больных: одно заключение носило истинно положительный, а одно ложноположительный характер. В группе 17 (89%) больных с отрицательными результатами УЗИ тазовых лимфоузлов данные морфологического исследования указывали на наличие метастатических изменений в 1 случае, в 16 (94%) наблюдениях на отсутствие опухолевых изменений. По данным МРТ, морфологические изменения были верифицированы в 3/19 (16%) случаях; при этом, истинно положительный результат был только у одной пациентки, и он установлен как по данным УЗИ, так и МРТ. Кроме того, у 1/16 (6,2%) с МРТ картиной неизмененных тазовых ЛУ при гистологическом исследовании выявили их метастатическое поражение. Стоит отметить, что в одном случае метастаз в лимфатическом узле не был выявлен на предоперационном этапе лучевыми методами диагностики. Таким образом, в нашем исследовании чувствительность как УЗИ метода, так и метода МРТ с внутривенным контрастированием не превышала 50%, тогда как специфич-

ность метода МРТ была несколько ниже метода ультразвуковой диагностики малого таза: 88% против 94% (p = 0,138). Все методы детекции выявили СЛУ с метастатическими изменениями. Метастазы в лимфатических узлах выявлены в области бифуркации общей подвздошной артерии справа, диагностированы у 2/19 (11%) больных.

Следует особо отметить, что ОФЭКТ/КТ, который мы использовали в нашем исследовании как дополняющий метод детекции СЛУ, благодаря высокой разрешающей способности и точной топографии выявляемых очагов гиперфиксации РФП, позволяет сравнить данные с полученными при детекции ICG у больных РЭ. В группе обследованных нами пациенток заключения ОФЭКТ/КТ совпали в 14 из 19 наблюдений.

Как уже указывалось выше, при сопоставимой информативности УЗИ и МРТ, содержание диагностических признаков, связанных с наличием метастатического поражения тазовых лимфатических узлов, имеет принципиальные отличия: при использовании анатомических методов (УЗИ, МРТ) основное значение имеет увеличение размера и структура пораженных ЛУ. Напротив, функциональные методы диагностики (ОФЭКТ-КТ) направлены на обнаружение изменений метаболизма опухолевых клеток.

Выводы

Сравнительная оценка детекции сигнального лимфатического узла у больных раком эндометрия с помощью флуоресцентного с ICG и радиоизотопного методов свидетельствуют о сопоставимости двух методов по частоте выявления (84% vs 78% p=0,832) и определению локализации СЛУ. Предварительные результаты указывают на возможность использования каждого метода самостоятельно или в комбинации.

Учитывая небольшое число наблюдений (19 больных), данное исследование будет продолжено для уточнения информативности и рентабельности различных методов диагностики СЛУ у больных раком эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Некрасова Е.А. и др. Эндовидеохирургия (минимальная инвазивная хирургия) в лечении злокачественных опухолей женских половых органов: 5-летний опыт клиники ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 2. – С. 196–206.
2. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Ибрагимов З.Н. и др. Индоцианин зеленый (ICG) в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия и шейки матки // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 62. – № 3. – С. 471–476.

3. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2014. – Vol. 12. – P. 288–297.
4. Ballester M, Dubernard G, Lercuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO) // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 469–476.
5. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. Diagnosis, Treatment and Follow-up. // *International Journal of Gynecological Cancer.* – 2016. – Vol. 26. – № 1. – P. 2–30.

Поступила в редакцию 19.01.2017 г.

*I.V. Berlev^{1,2}, E.A. Ulrikh^{1,2}, Z.N. Ibragimov¹,
K.D. Guseinov¹, T.V. Gorodnova¹, S.N. Novikov¹,
P.I. Krzhivitsky¹, T.T. Rogovskaya¹, G.B. Mkrtychyan¹,
Yu.N. Trifanov¹, E.A. Nekrasova¹, E.G. Bezhanova²,
R.D. Akhmerov¹, N.A. Mikaya¹, A.F. Urmancheeva^{1,2},
S.V. Kanaev¹*

Possibilities of detection of sentinel lymph nodes in endometrial cancer by radioisotope and fluorescent (ICG) methods

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology
²I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St.-Petersburg

On the basis of the Departments of Oncogynecology and Radiology of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology there was performed a comparative analysis of the results of detection of the sentinel lymph node using a fluorescent method with Indocyanine Green (ICG) and a radioisotope method with 99m-labeled colloidal radiopharmaceutical in endometrial cancer patients undergoing laparoscopic hysterectomy with lymphadenectomy from June 2016 to December 2016. The study included 19 patients with early endometrial cancer. Specificity and sensitivity of methods of radiation diagnostics (ultrasound and MRI) in the detection of metastatic involvement of pelvic lymph nodes are also presented.

Key words: sentinel lymph nodes, endometrial cancer, Indocyanine Green (ICG), Technetium 99 m, laparoscopic hysterectomy with lymphadenectomy