

На правах рукописи



Очиров Максим Олегович

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

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

Научные руководители: Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор

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

Завадовская Вера Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, и.о. заведующей

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пер Кооперативный, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Фролова И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак эндометрия (РЭ) является шестым по распространенности опухолевым процессом у женщин в мире. В России рак тела матки занимает первое место среди опухолей половых органов и составляет 7,8 % всех злокачественных опухолей у женщин. Заболеваемость с каждым годом повышается и составляет 18,35 случаев на 100 000 населения с приростом 24 % за 10 лет (Каприн А.Д., Старинский В.В. и соавт., 2018). При этом рак эндометрия в 67 % случаев выявляется на первой стадии процесса. Пятилетняя выживаемость при первой стадии болезни составляет 94,9 %, а при метастатическом поражении лимфатических узлов (ЛУ) не превышает 68,6 % (SEER Stat Fact Sheets, 2018).

Основным методом лечения больных раком эндометрия является оперативное вмешательство. Стандартный объем хирургического лечения – это тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариоэктомией (RUSSCO, 2018). Показанием к проведению лимфаденэктомии по рекомендациям ведущих онкологических организаций является РЭ второй стадии, серозный, светлоклеточный гистологический тип опухоли и карциносаркома (Нечушкина В.М. и соавт., 2018; Koh W. et al., 2018). Современные представления об адекватной лимфаденэктомии включают в себя тазовую лимфаденэктомию, парааортальную лимфаденэктомию до уровня нижней брыжеечной артерии или парааортальную лимфаденэктомию вплоть до почечных артерий (Ballester M. et al., 2011). При этом вопрос о проведении лимфаденэктомии у больных раком эндометрия I клинической стадии остается открытым. Сторонники лимфаденэктомии указывают на необходимость точной постановки диагноза путем удаления лимфатических узлов, чтобы определить показания к адьювантному лечению. Однако критики лимфаденэктомии ссылаются на низкий процент поражения метастазами лимфатических узлов и высокую частоту осложнений после проведения оперативного вмешательства, что связано как с ухудшением качества жизни данной группы больных, так и с высокими затратами на их реабилитацию (Bristow R.E. et al., 2003; Navrilesky L.J. et al., 2005; Chan J.K. et al., 2006; Todo Y. et al., 2010).

Перспективным направлением в лечении больных РЭ является определение сторожевых лимфатических узлов (СЛУ), то есть лимфатических узлов, которые первыми оказываются на пути оттока лимфы из пораженной опухолью зоны и первыми поражаются мигрирующими с током лимфы опухолевыми клетками. Согласно существующей концепции если сторожевой лимфатический узел не поражен метастазом, то все остальные регионарные лимфоузлы интактны (Ballester M. et al., 2011).

Другим направлением оптимизации лечения больных РЭ I клинической стадии в настоящее время является изучение прогностических параметров

лимфогенного метастазирования у этих больных (Mariani A. et al., 2008; Kang S. et al., 2012; Ballester M. et al., 2013; Mitamura T. et al., 2014; Yang B. et al., 2016). Согласно данным консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO (2014), показания к лимфодиссекции для эндометриоидного рака I клинической стадии определяются риском, оцениваемым по результатам предоперационного обследования, включающего глубину инвазии и степень дифференцировки опухоли. Однако данная модель имеет ряд ограничений, особенно у больных с промежуточным риском лимфогенного метастазирования.

Степень разработанности темы

Дискуссия о необходимости проведения лимфаденэктомии у больных раком эндометрия I клинической стадии продолжается с 1988 года, когда были опубликованы результаты масштабного рандомизированного исследования GOG 33 (Creasman W. et al., 1987). Показано, что для достижения оптимальных клинических результатов лечения больных раком эндометрия I клинической стадии необходимо выявлять пациенток, которым не рекомендуется проведение лимфаденэктомии, адъювантной лучевой терапии, чтобы снизить процент осложнений и повысить уровень жизни данной группы больных (Colombo N. et al., 2015).

В настоящее время возможны два пути решения этой проблемы: оценка факторов риска лимфогенного метастазирования и определение состояния сторожевого лимфатического узла. Существует несколько моделей прогнозирования лимфогенного метастазирования, однако они не позволяют персонализировать подходы к лимфаденэктомии и требуют дополнительных исследований (Mariani A. et al., 2008; Kang S. et al., 2012; Ballester M. et al., 2013; Mitamura T. et al., 2014; Yang B. et al., 2016). Определение СЛУ является перспективным способом оценки состояния лимфатических узлов. В то же время согласно рекомендациям Европейского общества онкогинекологов (ESGO, 2018) биопсия СЛУ у больных раком эндометрия все еще остается экспериментальным методом, поэтому исследования продолжают, так как не утверждены алгоритмы детекции СЛУ, оптимальные идентифицирующие агенты и способы их введения (NCCN 1.2019).

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что необходима дальнейшая оптимизация выявления лимфогенного метастазирования как в плане разработки новой доступной клинической методики определения СЛУ, так и в плане создания более достоверных моделей дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии.

Цель исследования – изучить возможность применения радиофармпрепарата (РФП) на основе гамма-оксида алюминия для определения сторожевых лимфатических узлов и оптимизировать дооперационное

прогнозирование риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии.

Задачи исследования

1. Разработать и клинически апробировать способ определения СЛУ у больных раком эндометрия с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с новым отечественным РФП $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ и интраоперационной радиометрии лапароскопическим гамма-зондом.

2. Оценить эффективность методики определения СЛУ у больных раком эндометрия в зависимости от способа введения РФП $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$.

3. Изучить безрецидивную выживаемость больных раком эндометрия I клинической стадии в зависимости от состояния сторожевых лимфатических узлов.

4. Разработать и клинически апробировать математическую модель дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии.

Научная новизна

Впервые проведена клиническая апробация РФП $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ для выявления сторожевых лимфатических узлов у больных раком эндометрия I клинической стадии.

Разработан способ определения СЛУ с использованием меченного технецием гамма-оксида алюминия и интраоперационной детекции лапароскопическим гамма-зондом у больных раком эндометрия I клинической стадии.

Показано, что количество точек инъекции РФП $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ в шейку матки не влияет на выявление СЛУ. Оптимальным является введение радиофармпрепарата в две точки в дозе 80 МБк.

Впервые проведен сравнительный анализ дооперационной локализации СЛУ по данным ОФЭКТ/МРТ и интраоперационной детекции СЛУ с использованием лапароскопического гамма-зонда. Показано, что локализация СЛУ, выявленная на дооперационном этапе с использованием мультимодальной методики, заключающейся в программном совмещении результатов ОФЭКТ и МРТ, полностью соответствует их интраоперационной локализации при радиометрии лапароскопическим гамма-зондом.

Впервые установлено, что при использовании нового отечественного РФП $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ сторожевые лимфатические узлы у больных раком эндометрия I клинической стадии в 43 % случаев локализуются в области внутренних подвздошных артерий с обеих сторон и в 27 % – в проекции наружных подвздошных артерий.

Выявлено, что определение СЛУ в 18,5 % случаев позволяет обнаружить метастазы в лимфатические узлы у больных раком эндометрия I клинической стадии, при этом в 3 % это были микрометастазы. Таким образом, удельный вес

перехода I стадии (T1a-1b N0 M0) в стадию IIIc (T1a-T1b N1 M0) составляет 18,5 %. При этом в 15,7% случаев пациентки относились к группе низкого и промежуточного риска лимфогенного метастазирования согласно рекомендации консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO 2014.

Оценена эффективность разработанного способа детекции СЛУ с использованием РФП на основе гамма-оксида алюминия и интраоперационной радиометрии лапароскопическим гамма-зондом. Чувствительность метода составила 98,1 %, специфичность – 100,0 %, точность – 99,8 %.

Проведена оценка безрецидивной выживаемости больных раком эндометрия I клинической стадии в зависимости от статуса лимфатических узлов: безрецидивная выживаемость в группе без поражения СЛУ составила 98,2 %, а при поражении сторожевых лимфатических узлов – 69,2 %.

Выявлены по данным МРТ дополнительные параметры, влияющие на риск лимфогенного метастазирования: объем опухоли, толщина стенки матки, толщина переходной зоны, размер лимфатических узлов более 1 см. На основании дискриминантного анализа разработана математическая модель прогноза риска лимфогенного метастазирования, включающая рекомендованные параметры – инвазию опухоли, степень дифференцировки, и выявленные дополнительные факторы. Анализ дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования с помощью разработанной модели показал чувствительность 92,3 %, специфичность 89,5 % и точность 90,0 %, в то время как модель, рекомендованная консенсусом ESGO, ESMO, ESTRO 2014 г., имеет чувствительность, специфичность и точность соответственно 76,9, 50,9 и 55,7 % .

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанный новый отечественный радиофармпрепарат позволяет выявить сторожевые лимфатические узлы при раке эндометрия со специфичностью 100 %. При этом РФП имеет высокий уровень накопления в СЛУ, фиксируется в них, не перераспределяется по лимфатическим коллекторам, чувствительность метода определения СЛУ составляет 98,1 %.

Проведение мультимодальной методики обследования, заключающейся в программном совмещении ОФЭКТ и МРТ, на дооперационном этапе позволяет объективизировать интраоперационный поиск сторожевых лимфатических узлов. Выявлены наиболее частые локализации СЛУ у больных раком эндометрия I клинической стадии: в область внутренних подвздошных сосудов с обеих сторон – 45,7 %, по ходу наружных подвздошных сосудов с обеих сторон – 27 %.

Определение СЛУ у пациенток с I клинической стадией рака эндометрия в 18,5 % (13/70) случаев позволяет уточнить стадию процесса, особенно у больных с низким (4,2 %) и промежуточным (11,4 %) риском лимфогенного метастазирования, и объективизировать показания к адьювантному лечению.

Разработанная математическая модель прогноза лимфогенного метастазирования с включением дополнительных параметров, таких как объем опухоли, толщина стенки матки и переходной зоны, размер лимфатических узлов более 1 см, в сравнительном аспекте с моделью, рекомендованной консенсусом ESGO, ESMO, ESTRO, и моделью Mayo Clinic показала более высокую чувствительность, специфичность и точность. При этом разработанная модель не требует проведения дополнительных дорогостоящих методов обследования, поскольку МРТ органов малого таза с контрастированием входит в стандарты обследования данной категории больных.

Методология и методы исследования

В основу методологии диссертационной работы положены современные практические и теоретические представления о лимфогенном метастазировании, методах прогноза и выявления СЛУ у больных раком эндометрия.

Диссертационная работа выполнялась в несколько этапов с использованием диагностических, клинических, морфологических, аналитических и статистических методов. На первом этапе проводился ретроспективный анализ для оценки показателей, влияющих на риск лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии. Выделены дополнительные факторы риска: объем опухоли, толщина стенки матки, толщина переходной зоны и размер лимфатических узлов более 1 см. На основании дискриминантного анализа разработана математическая модель дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии. Проведена сравнительная оценка разработанной модели и рекомендованных онкологическими обществами моделей прогнозирования риска лимфогенного метастазирования с определением чувствительности, специфичности и диагностической точности. На проспективном этапе разрабатывался способ детекции СЛУ. Всем больным раком эндометрия I клинической стадии вне зависимости от риска лимфогенного метастазирования проводилась детекция сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата на основе гамма-оксида алюминия и лапароскопического гамма-зонда. Все выявленные СЛУ подвергались ультрастадированию и последующему плановому гистологическому исследованию. Пациенты наблюдались в течение трех лет для оценки показателей безрецидивной выживаемости. Полученные результаты проанализированы и обработаны корректными методами статистического анализа. Работа выполнена при поддержке Фонда содействия инновациям: грант № 13175ГУ/2018 «Разработка инновационного радиофармпрепарата (РФП) на основе гамма-оксида алюминия для определения сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия».

Положения, выносимые на защиту

1. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием нового отечественного РФП $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ и интраоперационной радиометрии лапароскопическим гамма-зондом позволяет провести адекватное стадирование и персонализировать назначение адъювантного лечения у больных раком эндометрия I клинической стадии.

2. Разработанная математическая модель, включающая кроме степени дифференцировки и глубины инвазии опухоли в миометрий дополнительные параметры – объем опухоли, толщину стенки матки, толщину переходной зоны, размер лимфатических узлов более 1 см, позволяет повысить эффективность дооперационного прогнозирования лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии.

Степень достоверности результатов

Достоверность проведенного исследования обеспечена использованием современных высокоинформативных клинических, диагностических и патоморфологических методов. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала.

Апробация материалов диссертации

Основные положения проведенного исследования доложены и обсуждены на Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева (Томск, 2017); Республиканской конференции «Актуальные проблемы профилактики, ранней диагностики в онкогинекологии» (Улан-Удэ, 2017); XVI Региональном смотре-конкурсе инновационных проектов студентов, аспирантов и молодых ученых (Томск, 2017); Всероссийской конференции молодых ученых «Дальние горизонты науки» (Санкт-Петербург, 2017); заседании Общества онкологов Томска и Томской области (2018); Всероссийском конгрессе молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2018).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная методика дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии и способ детекции СЛУ с использованием нового отечественного РФП $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ и интраоперационной радиометрической индикации лапароскопическим гамма-зондом внедрены в клиническую практику отделения гинекологии и отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры онкологии ГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» и использовались при подготовке дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Современные подходы к диагностике, лечению и прогнозированию рака эндометрия» трудоемкостью 36 академических часов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Получен патент № 2687870 от 16.05.2019 «Способ дооперационного прогнозирования вероятности риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия T1 стадии». Получена приоритетная справка на патент № 2018127806 от 27.07.2018 «Способ визуализации «сторожевых» лимфатических узлов при раке эндометрия с использованием меченого технецием гамма-оксида алюминия».

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования, в разработке дизайна исследования, наборе клинического материала, лечении пациенток. Соискатель непосредственно участвовал в разработке математической модели определения риска лимфогенного метастазирования и способа детекции СЛУ у больных раком эндометрия I клинической стадии, выполнении статистической обработки материала и интерпретации полученных результатов, подготовке научных публикаций и оформлении диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 125 источников, из них 18 отечественных и 107 иностранных. Работа содержит 7 таблиц и 27 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 258 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом «рак эндометрия», которые с 2014 по 2018 год проходили обследование и лечение в условиях гинекологического отделения онкологической клиники НИИ онкологии Томского НИМЦ. Исследование состояло из двух этапов: ретроспективного и проспективного.

В ретроспективный этап исследования вошло 188 больных раком тела матки, средний возраст пациентов составил $57,6 \pm 9,8$ лет. Морфологическое исследование операционного материала показало, что эндометриоидная аденокарцинома была в 140 случаях (74,5 %), причем I стадии (T1) у 100 пациенток (71,4 %). У больных эндометриоидным раком эндометрия I стадии (T1) проводилось оперативное лечение в объеме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингоовариоэктомией, у 60 больных (42,8 %) дополнительно выполнялась

двухсторонняя тазовая лимфаденэктомия, медиана числа удаленных лимфатических узлов в данной группе пациенток составила 11 (5–35). Пациентам из ретроспективной группы исследования ($n = 60$) для оценки риска лимфогенного метастазирования проведен дискриминантный анализ. Результатом дискриминантного анализа является дискриминантная модель в виде линейных дискриминантных функций, определяющих принадлежность объекта исследования той или иной группе (группа с низким и группа с высоким риском лимфогенных метастазов). Количество линейных дискриминантных функций равно количеству распознаваемых классов (групп). Линейная дискриминантная функция представляет собой линейную комбинацию переменных, включенных в модель:

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + \dots + b_nX_n,$$

где $X_i = X_1, \dots, X_n$ – определяющие переменные;

Y – значение линейной дискриминантной функции;

a – независимая константа (свободный член);

b_i – коэффициенты дискриминантных функций.

Данные математической модели в последующем были сопоставлены с результатами определения СЛУ по разработанному нами алгоритму. Оценка эффективности разработанной модели проводилась с использованием модели, рекомендованной консенсусом ESGO, ESMO, ESTRO 2014 г., и модели, предложенной Mayo Clinic.

Разработка способа детекции СЛУ с использованием меченого технецием- ^{99m}Tc гамма-оксида алюминия ($^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$) и лапароскопического гамма-зонда проводилась с привлечением проспективной группы больных раком эндометрия I клинической стадии ($n = 70$). Всем пациентам было выполнено оперативное лечение в объеме тотальной гистерэктомии с придатками, тазовой лимфаденэктомии с интраоперационным картированием сторожевых лимфатических узлов посредством использования лапароскопического гамма-зонда по разработанному способу. Для детекции сторожевых лимфатических узлов применяли инъекции нового отечественного радиофармпрепарата $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$, разработанного совместно НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томским политехническим университетом. СЛУ на дооперационном этапе выявляли с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Интраоперационный поиск СЛУ выполняли с помощью портативного гамма-зонда RadPointer-gamma путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах.

Критериями включения больных в исследование были: рак эндометрия первой клинической стадии – T1a–T1b; гистологический тип опухоли – эндометриоидная аденокарцинома; оценка статуса больного по шкале ECOG 0-1.

Критерии исключения больных из исследования: рак эндометрия II–IV стадии; неэндометриоидный морфологический тип опухоли эндометрия; выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сепсис, кахексия, тяжелая сопутствующая патология; отказ от участия в исследовании.

Пациенты на проспективном этапе работы были разделены на 2 группы в зависимости от количества точек инъекции РФП в шейку матки. Первую группу (n=35) составили пациентки, которым инъекция радиофармпрепарата на основе меченого технецием гамма-оксида алюминия осуществлялась подслизисто в шейку матки в 4 точках на 3, 6, 9 и 12 часах условного циферблата в дозе 80 МБк; вторую группу (n=35) – пациентки, которым радиофармпрепарат вводился в двух точках на 3 и 9 часах условного циферблата. Средний возраст в первой группе составил $57,2 \pm 10,1$ лет, во второй – $55,6 \pm 8,3$ лет.

Методы исследования

На диагностическом этапе всем больным проводилось клинико-инструментальное обследование. Всем пациентам выполнялся пересмотр микропрепаратов на базе отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Диагноз формулировался в соответствии с классификацией FIGO и TNM 2009 г.

До оперативного лечения всем больным проводилась магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастным усилением. Выполнялась оценка объема, локализации, глубины инвазии и распада опухоли, интенсивности накопления контрастного вещества и его распределения, диффузионно-взвешенных изображений, толщины стенки матки и переходной зоны, локализации, количества и размера увеличенных лимфатических узлов, сопутствующей патологии в матке.

Для выявления сторожевых лимфатических узлов пациентам из проспективной группы исследования за сутки до операции в подслизистое пространство шейки матки вводился РФП ($^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$) в общей дозе 80 МВк (0,4 мл).

Всем больным выполнялось скintiграфическое исследование области таза на гамма-камере (E.CAM 180, Siemens) через 18 ч после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной компьютерной системы E.Soft фирмы Siemens (Германия), результатом которой было трехмерное изображение брюшной полости, сагиттальных, поперечных и коронарных срезов.

Для анатомической оценки местоположения выявленных при ОФЭКТ сторожевых лимфатических узлов использовалась мультимодальная методика, заключающаяся в программном совмещении результатов ОФЭКТ и МРТ.

Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда RadPointer-gamma (Швейцария) путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах.

Интраоперационное определение СЛУ выполнялось оперирующим хирургом после вскрытия забрюшинного пространства. Используемый радиофармпрепарат за счет своей структуры не перераспределяется по лимфатическому коллектору, а фиксируется только в СЛУ. Сторожевой лимфатический узел маркировался и направлялся на экспресс-цитологическое исследование, где проводилось его ультрастадирование, заключающееся в увеличении количества серийных срезов. После удаления СЛУ выполняли повторное сканирование областей, которые потенциально могли содержать сторожевые лимфатические узлы, с целью исключения других точек интенсивного накопления РФП. По результатам срочного цитологического исследования удаленного СЛУ проводили рестадирование РЭ. Далее всем больным выполняли тазовую лимфодиссекцию в стандартном объеме, включающем удаление групп наружных и внутренних подвздошных лимфатических узлов, группы общих подвздошных лимфатических узлов. После этапа лимфодиссекции осуществляли экстрафасциальную экстирпацию матки с придатками. Весь удаленный материал, в том числе СЛУ, подвергали плановой гистологической обработке.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ «Статистика 10.0» для количественного и качественного анализа.

Нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (\bar{X}), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me , $Q1$ – $Q3$) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ включал определение достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по Z-критерию Манна – Уитни для ненормально распределенных параметров, для сравнения зависимых данных использовался критерий Уилкоксона. Для сравнения распределения качественных признаков использовали критерий χ^2 .

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

При определении диагностической эффективности метода в качестве референтного метода выступала прямая радиометрия макропрепарата. Диагностическая эффективность метода рассчитывалась по стандартным критериям: чувствительность, специфичность, точность, в соответствии с рекомендациями ВОЗ (Женева, 1992). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

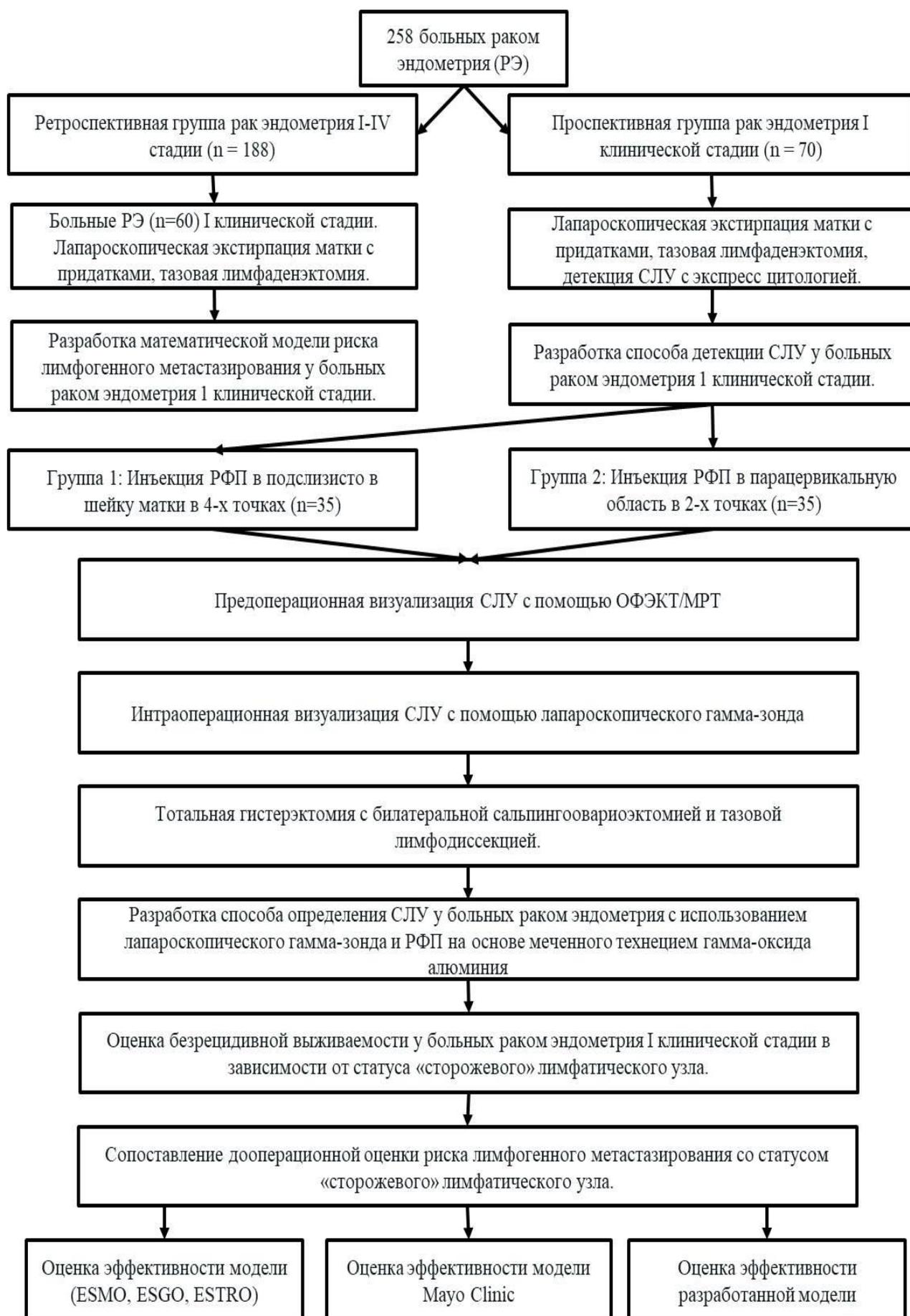


Рисунок 1 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Способ детекции сторожевых лимфатических узлов с использованием нового отечественного радиофармпрепарата на основе гамма-оксида алюминия и интраоперационной радиометрии лапароскопическим гамма-зондом

Определение сторожевых лимфатических узлов проводилось проспективно у 70 больных раком эндометрия I клинической стадии. Этим пациентам оперативное лечение выполнялось в объеме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингоовариоэктомией и тазовой лимфодиссекцией, детекцией СЛУ и использованием лапароскопического гамма-зонда (рисунок 2).

С учетом рекомендаций ведущих онкологических обществ инъекция РФП осуществлялась в двух вариантах: в две точки на 3 и 9 часах или в четыре точки на 3, 6, 9 и 12 часах условного циферблата (NCCN 3.2019). Корреляционный анализ не показал статистически значимой взаимосвязи количества точек инъекции РФП и выявления СЛУ. То есть увеличение числа точек введения радиофармпрепарата не влияет на уровень его аккумуляции в СЛУ.

Предоперационная оценка состояния лимфатических коллекторов и определение их местоположения проводились с помощью мультимодальной методики, заключающейся в программном совмещении результатов ОФЭКТ и МРТ. По данным ОФЭКТ/МРТ место введения радиоиндикатора в шейку матки было выявлено в 100% случаев (n=70), СЛУ обнаружены у 68/70 (97,1%) пациенток.

Посредством ОФЭКТ/МРТ на дооперационном этапе были выявлены 102 СЛУ. При интраоперационной радиометрической индикации с использованием лапароскопического гамма-зонда были определены 104 СЛУ. В ходе лимфодиссекции всего были удалены 1083 лимфатических узла, при этом медиана числа удаленных лимфатических узлов составила 15 (от 4 до 51). При интраоперационной радиометрии у 68 больных (97,1%) выявлено накопление радиоиндикатора только в сторожевом лимфатическом узле, что говорит об отсутствии перераспределения радиоиндикатора по лимфатическому коллектору, и в двух случаях (2,9%) не удалось выявить СЛУ. При этом в одном случае обнаружено замещение ткани лимфатического узла опухолью. Во втором случае оказалось крайне низкое накопление РФП в месте инъекции, что повлияло на накопление радиоиндикатора в СЛУ и не позволило обнаружить его как по данным ОФЭКТ/МРТ, так и при интраоперационной радиометрии. Данные о локализации СЛУ, выявленные с помощью ОФЭКТ/МРТ, полностью совпали с данными интраоперационной радиометрии лапароскопическим гамма-зондом. В 43,2 % (n = 45) случаев сторожевые лимфатические узлы были обнаружены в области внутренних подвздошных сосудов с обеих сторон, в 27% случаев – в области наружных подвздошных сосудов, причем билатеральная идентификация наблюдалась у 32/70 (45,7%) больных.

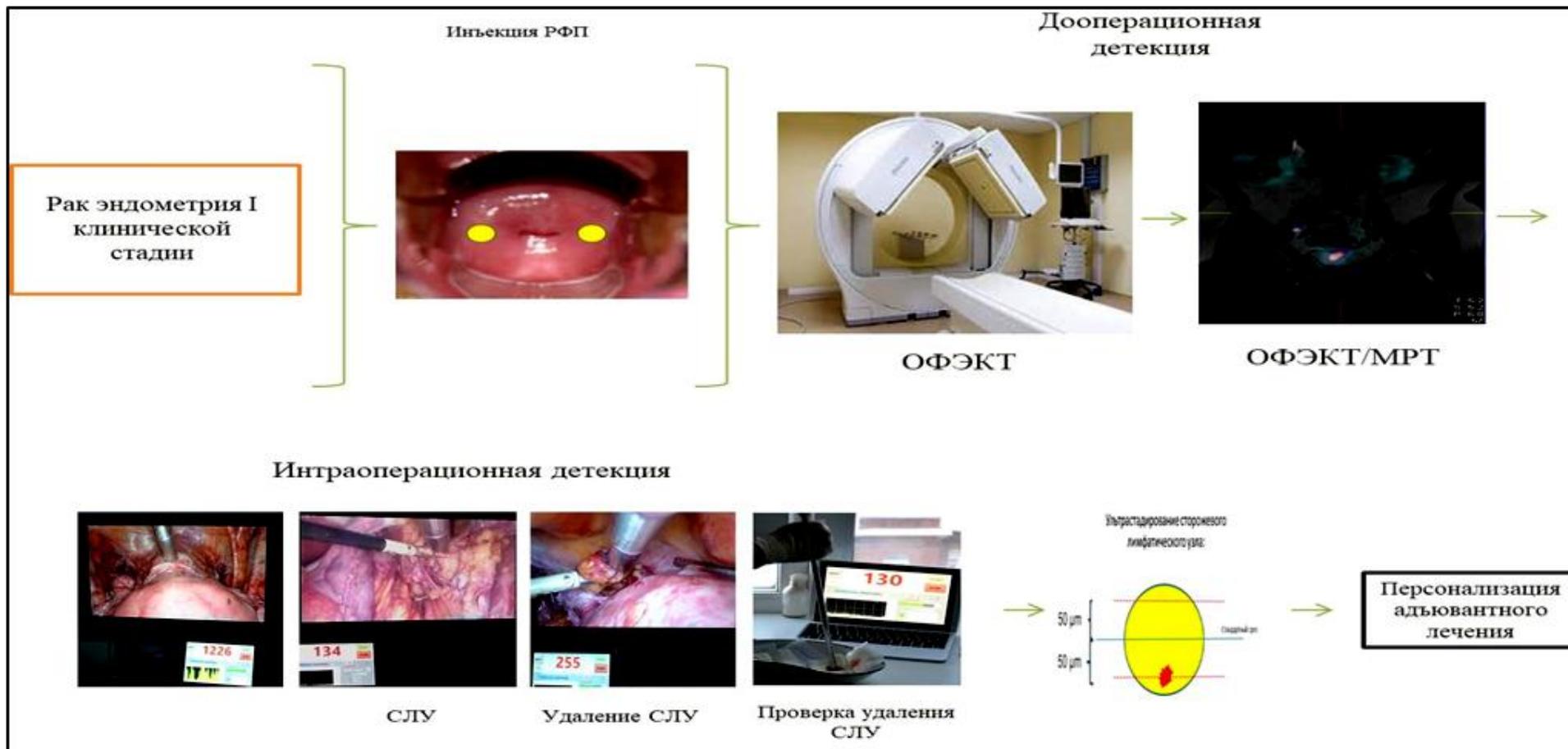


Рисунок 2 – Способ определения СЛУ с использованием меченого технецием-99м гамма-оксида алюминия и лапароскопического гамма-зонда

Все удаленные СЛУ после интраоперационного ультрастадирования, так же как и все остальные лимфатические узлы, подвергались плановому морфологическому исследованию. Было выявлено 13 (18,5%) случаев метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов у больных раком эндометрия I клинической стадии. Причем в двух случаях обнаружены микрометастазы в СЛУ при использовании методики ультрастадирования, что составляет 15% от числа больных с метастазами в лимфатические узлы. Все удаленные СЛУ после интраоперационного ультрастадирования подвергались плановому морфологическому исследованию. При сопоставлении данных о метастатическом поражении СЛУ, выявленных интраоперационно, с результатами планового морфологического исследования не было получено ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Также при наличии микрометастазов в СЛУ в остальном лимфатическом коллекторе метастазы отсутствовали, что подтверждает концепцию СЛУ.

Анализ эффективности разработанного способа детекции сторожевых лимфатических узлов, который включает использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с новым отечественным радиофармпрепаратом $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ и интраоперационной радиометрии лапароскопическим гамма-зондом, показал, что он имеет чувствительность 98,1%, специфичность 100%, точность 99,8%.

***Математическая модель дооперационного прогнозирования риска
лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия
I клинической стадии***

С целью построения математической модели был проведен ретроспективный анализ 188 больных раком тела матки. У 60 больных из этой группы выявлен рак эндометрия I клинической стадии и им проведено оперативное лечение в объеме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингоовариоэктомией и тазовой лимфаденэктомии. В этой группе пациентов проведен дискриминантный анализ 17 показателей, которые были доступны для изучения на дооперационном этапе. Кроме общепринятых параметров, рекомендованных консенсусом ESGO, ESMO, ESTRO 2014 г., а именно глубины инвазии опухоли в миометрий и степени дифференцировки, выявлены наиболее значимые дополнительные показатели, обнаруженные при проведении МРТ с контрастированием и статистически значимо влияющие на вероятность метастатического поражения лимфатических узлов: объем опухоли, глубина инвазии опухоли в миометрий, толщина стенки матки и переходной зоны, размер лимфатических узлов более 1 см. Использование указанных параметров позволило разработать дискриминантную модель в виде линейных дискриминантных функций:

$$Y1 = -11,2 + 2,98X1 + 2,1X2 + 1,9X3 + 7,2X4 + (-0,38)X5 + 1,5X6;$$

$$Y2 = -19,86 + 4,5X1 + 2,96X2 + (-0,1)X3 + 11,4X4 + (-0,9)X5 + 2,2X6,$$

где $X1$ – объем опухоли (1 – менее 25 см³, 2 – более 25 см³); $X2$ – инвазия опухоли (0 – нет инвазии; 1 – менее 1/2 толщины миометрия; 2 – более 1/2 толщины миометрия; 3 – инвазия опухоли до серозного слоя; 4 – распространение опухоли за пределы серозного слоя); $X3$ – толщина стенки матки (1 – менее 16 мм, 2 – 16 мм или более); $X4$ – толщина переходной зоны (1 – менее 8 мм, 2 – 8 мм или более); $X5$ – размер лимфатических узлов (1 – менее 10 мм, 2 – более 10 мм); $X6$ – степень дифференцировки опухоли (1 – высокодифференцированная; 2 – умеренно дифференцированная; 3 – низкодифференцированная; 4 – недифференцированная; 5 – сочетание высоко- и умеренно дифференцированной опухоли; 6 – сочетание низкой и умеренной степени дифференцировки). Если $Y1 > Y2$, прогнозируют низкий риск лимфогенного метастазирования; если $Y1 < Y2$, то прогнозируют высокий риск лимфогенного метастазирования.

Сравнительная оценка эффективности разработанной модели с моделью, рекомендованной консенсусом ESGO, ESMO, ESTRO 2014 г., и моделью, предложенной Mayo Clinic, была проведена у 70 больных раком эндометрия I клинической стадии из проспективной группы исследования. Результаты оценки дооперационного риска вне зависимости от моделей были сопоставлены с результатами определения статуса лимфатического коллектора разработанным нами способом детекции СЛУ с использованием меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия и интраоперационной радиометрии с применением лапароскопического гамма-зонда.

По оценке результатов исследования согласно модели, рекомендованной консенсусом ESGO, ESMO, ESTRO 2014 г., в группу низкого риска лимфогенного метастазирования из 70 больных раком эндометрия I клинической стадии вошли 32 пациента (45,8%), в группу с промежуточным риском – 33 пациента (47,1%), в группу с высоким риском – 5 пациентов (7,1%). В соответствии с рекомендацией данного консенсуса проведение лимфодиссекции было показано только 5 (7,2%) пациентам, которые входили в группу высокого риска лимфогенного метастазирования. У этих больных при морфологическом исследовании в двух случаях были выявлены метастазы в лимфатические узлы. Тридцать три (47,1%) пациента относились к группе с промежуточным риском лимфогенного метастазирования. Лимфодиссекция в данной группе пациентов может быть проведена для уточнения стадии процесса, то есть остается на усмотрение лечащего врача. Среди этих больных было выявлено 8 (24,2%) пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов. Тридцать два пациента (45,7%) вошли в группу с низким риском лимфогенного метастазирования, при этом в трех случаях (9,3%) было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов. Согласно проведенному анализу по модели консенсуса при

промежуточной степени риска лимфогенного метастазирования правильно принять решение о необходимости проведения лимфодиссекции у больных раком эндометрия I клинической группы можно лишь в 15,3% случаев. Таким образом, чувствительность, специфичность и точность модели составила 76,92, 50,88 и 55,7% соответственно. Площадь под кривой ROC составляет 0,657, причём 95 % доверительный интервал соответствует значениям площади, принадлежащим диапазону от 0,494 до 0,819.

Оценка результатов исследования согласно модели прогнозирования риска лимфогенного метастазирования, предложенной Mayo Clinic, показала низкий риск лимфогенного метастазирования у 17 пациенток (24,3%), высокий риск – у 53 пациенток (75,7%). На основании патоморфологического заключения метастазы в удаленных лимфатических узлах были у одной больной с низким риском лимфогенного метастазирования и у 12 пациенток (22,6%) с высоким риском лимфогенного метастазирования. При этом у 41 пациентки (77,4%) из группы высокого риска лимфогенного метастазирования по данным модели Mayo Clinic не было выявлено поражение лимфатических узлов. Таким образом, чувствительность, специфичность и точность модели составила 92,31, 28,07 и 40,0% соответственно. Площадь под кривой ROC имеет значение, равное 0,584, причём 95 % доверительный интервал соответствует значениям площади, принадлежащим диапазону от 0,437 до 0,730.

Согласно разработанной нами математической модели низкий риск лимфогенного метастазирования на дооперационном этапе был выявлен у 51 пациентки (72,8%). У одной пациентки из этой группы было определено метастатическое поражение сторожевого лимфатического узла при его ультразвуковом исследовании и проведении планового морфологического исследования. Высокий риск лимфогенного метастазирования обнаружен у 19 пациенток (27,2%). У 12 пациенток (63%) были морфологически выявлены метастазы в лимфатические узлы, а у 7 пациенток метастазы в лимфатические узлы отсутствовали. Чувствительность, специфичность и точность модели составила 92,3, 89,5 и 90,0% соответственно. Площадь под кривой ROC имеет значение, равное 0,909, причём 95% доверительный интервал соответствует значениям площади, принадлежащим диапазону от 0,815 до 1.

Отдаленные результаты лечения больных раком эндометрия I клинической стадии в зависимости от статуса сторожевого лимфатического узла

Проведена оценка отдаленных результатов лечения больных раком эндометрия I клинической стадии в зависимости от статуса СЛУ, которая показала, что среднее время безрецидивной выживаемости у пациентов без поражения сторожевых лимфатических узлов составляет 45 месяцев, тогда как у пациентов с

поражением СЛУ – 25 месяцев. Причем у больных с поражением СЛУ 95% доверительный интервал среднего времени до появления рецидивов и метастазов составляет от 17 до 33 месяцев, в то время как у больных без поражения СЛУ – от 44 до 46 месяцев.

Частота рецидивов за период динамического наблюдения у больных раком эндометрия I клинической стадии составила 7,1 % (5/70). Все рецидивы (n=5) произошли в течение первых 12 месяцев с момента завершения комбинированного лечения.

У пациенток с метастатическим поражением СЛУ были обнаружены четыре рецидива в течение 12 месяцев с момента завершения комбинированного лечения. Во всех случаях выявлены отдаленные метастазы: в легкие и печень. У одной пациентки без метастатического поражения СЛУ выявлены метастазы в легкие через 11 месяцев после проведения оперативного лечения. При этом все пациенты относились к группе высокого или промежуточного риска лимфогенного метастазирования по данным консенсуса ESGO, ESMO, ESTRO 2014 г.

Безрецидивная выживаемость в группе пациенток без поражения СЛУ составила 98,2%, в группе с поражением сторожевых лимфатических узлов – 69,2% (рисунок 3).

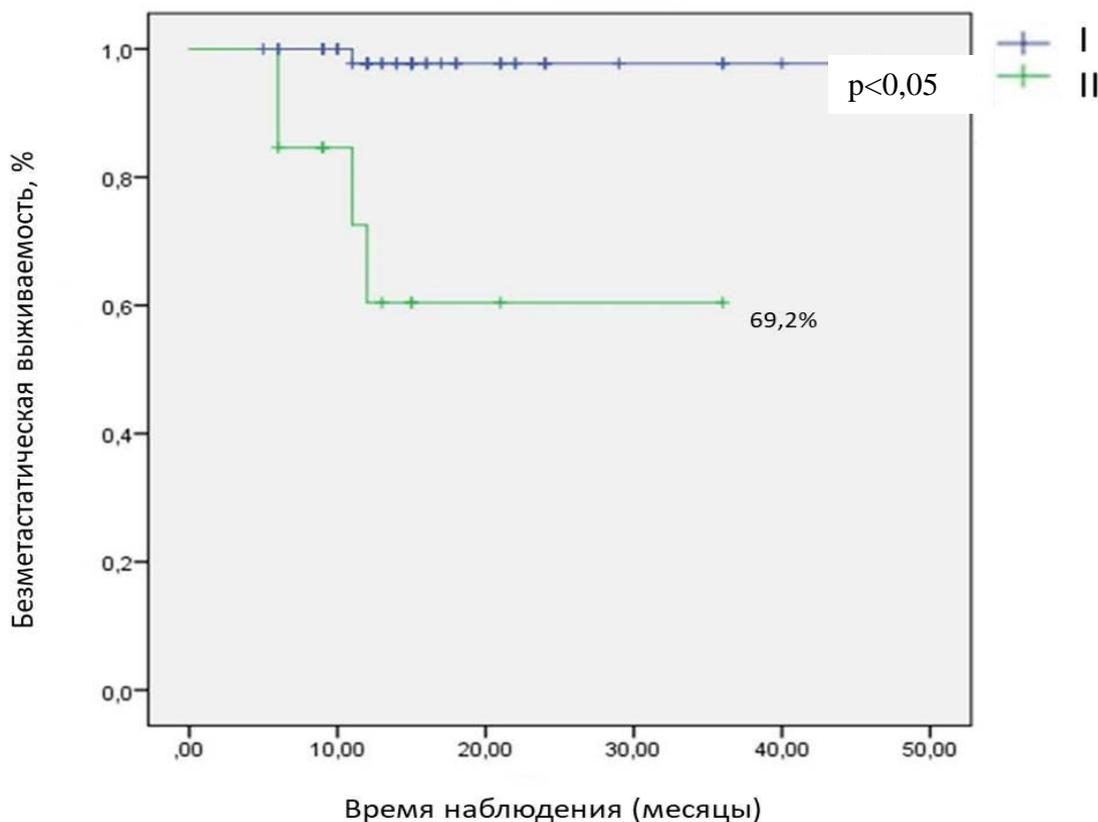


Рисунок 3 – Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости у пациенток с раком эндометрия I клинической стадии в зависимости от статуса СЛУ:
I – пациентки без поражения СЛУ; II – пациентки с поражением СЛУ

Разработанный метод детекции сторожевых лимфатических узлов с использованием нового отечественного радиофармпрепарата на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия и интраоперационной радиометрии лапароскопическим гамма-зондом позволяет объективизировать статус лимфатического узла, уточнить стадию процесса, персонализировать назначение адъювантного лечения. В тех случаях, когда определение СЛУ у больных раком эндометрия I клинической стадии является недоступным, целесообразно использовать предлагаемую математическую модель дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования, так как разработанные в настоящем исследовании способы имеют более высокие показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности по сравнению с имеющимися аналогами.

Выводы

1. Разработан и клинически апробирован способ определения сторожевых лимфатических узлов у больных раком эндометрия I клинической стадии с использованием нового отечественного радиофармпрепарата на основе гамма-оксида алюминия и интраоперационной радиометрии лапароскопическим гамма-зондом. Чувствительность способа 98,1%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 99,8%.

2. Оптимальным является введение РФП $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ в дозе 80 МБк в две точки на 3 и 9 часах условного циферблата.

3. Наиболее частой локализацией сторожевых лимфатических узлов у больных раком эндометрия I клинической стадии при использовании разработанного способа детекции является область внутренних подвздошных артерий (43,2 %) и область наружных подвздошных сосудов (27 %), причем в 45,7 % случаев СЛУ определяются билатерально.

4. Определение сторожевых лимфатических узлов у больных раком эндометрия I клинической стадии с использованием нового отечественного радиофармпрепарата на основе гамма-оксида алюминия и интраоперационной радиометрии лапароскопическим гамма-зондом позволяет объективизировать стадию процесса у 18,5% больных.

5. Детекция сторожевых лимфатических узлов у больных раком эндометрия I клинической стадии позволяет выявлять метастазы в лимфатические узлы у 4,2% пациенток с низким риском и у 11,4% – с промежуточным риском лимфогенного метастазирования.

6. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных раком эндометрия I клинической стадии при метастатическом поражении сторожевых лимфатических узлов составляет 69,2%, без метастатического поражения — 98,2% ($p < 0,05$).

7. Разработана модель дооперационного прогнозирования риска лимфогенного метастазирования, включающая, кроме глубины инвазии опухоли

и степени дифференцировки, дополнительные параметры, выявленные при проведении МРТ с контрастированием: объем опухоли, толщину стенки матки и переходной зоны, размер лимфатических узлов более 1 см. Показатели чувствительности, специфичности и точности разработанной модели составляют 92,3, 89,5 и 90,0% соответственно.

Практические рекомендации

1. У больных раком эндометрия I клинической стадии показано применение разработанного способа детекции сторожевых лимфатических узлов, который включает введение нового отечественного радиофармпрепарата на основе гамма-оксида алюминия в шейку матки в двух точках, определение локализации СЛУ по данным совмещенной мультимодальной методики ОФЭКТ/МРТ с интраоперационной радиометрией лапароскопическим гамма-зондом, удаление СЛУ, последующую оценку уровня радиоактивности в нем и оставшейся клетчатке, ультрастадирование удаленного СЛУ.

2. Для прогнозирования риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии на дооперационном этапе целесообразно использовать разработанную математическую модель, представленную набором линейных дискриминантных функций:

$$Y_1 = -11,2 + 2,98 \cdot X_1 + 2,1 \cdot X_2 + 1,9 \cdot X_3 + 7,2 \cdot X_4 + (-0,38) \cdot X_5 + 1,5 \cdot X_6,$$

$$Y_2 = -19,86 + 4,5 \cdot X_1 + 2,96 \cdot X_2 + (-0,1) \cdot X_3 + 11,4 \cdot X_4 + (-0,9) \cdot X_5 + 2,2 \cdot X_6,$$

где X_1 – объем опухоли (1 – менее 25 см³, 2 – более 25 см³); X_2 – инвазия опухоли (0 – нет инвазии; 1 – менее 1/2 толщины миометрия; 2 – более 1/2 толщины миометрия; 3 – инвазия опухоли до серозного слоя; 4 – распространение опухоли за пределы серозного слоя); X_3 – толщина стенки матки (1 – менее 16 мм, 2 – 16 мм или более); X_4 – толщина переходной зоны (1 – менее 8 мм, 2 – 8 мм или более); X_5 – размер лимфатических узлов (1 – менее 10 мм, 2 – более 10 мм); X_6 – степень дифференцировки опухоли (1 – высокодифференцированная; 2 – умеренно дифференцированная; 3 – низкодифференцированная; 4 – недифференцированная; 5 – сочетание высокой и умеренной дифференцировки; 6 – сочетание низкой и умеренной дифференцировки). При $Y_1 > Y_2$ прогнозируют низкий риск лимфогенного метастазирования; при $Y_1 < Y_2$ – высокий риск лимфогенного метастазирования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Очиров, М.О. МРТ в дооперационном прогнозировании риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии / М.О. Очиров, Н.Г. Трухачева, Л.А. Коломиец, И.Г. Фролова, В.И. Чернов, А.Л. Чернышова, А.Б. Виллерт, С.В. Молчанов, О.Н. Чуруксаева, Л.В. Спирина // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – № 8(3). – С. 190–204.

2. Очиров, М.О. Первый опыт клинического применения лапароскопического гамма-зонда для интраоперационной визуализации «сторожевых» лимфатических узлов при гинекологическом раке / М.О. Очиров, Л.А. Коломиец, В.И. Чернов, И.Г. Синилкин, А.Л. Чернышова, О.Н. Чуруксаева, С.В. Молчанов, А.Б. Виллерт, А.Ю. Кишкина // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – № 17(5). – С. 45–51.

3. Очиров, М.О. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия: история и современность / М.О. Очиров, А.Ю. Кишкина, Л.А. Коломиец, В.И. Чернов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – № 14 (4). – С. 65–71.

4. Очиров, М.О. Intraoperative imaging of sentinel lymph nodes in endometrial cancer using Alotech, a new radiopharmaceutical / М.О. Очиров, Л.А. Коломиец, В.И. Чернов // The 22nd international Charles Heidelberger symposium on cancer research. – 2018. – С. 79–80.

5. Очиров, М.О. Повышение эффективности интраоперационной визуализации сторожевых лимфатических узлов при раке эндометрия / М.О. Очиров // Сборник материалов конгресса молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины». – Томск, 2018. – С. 290–293.

6. Ochirov, M. 99mTc-Al₂O₃ – new radiopharmaceutical for sentinel lymph nodes visualization: first experience in oncogynecologic cancer patients / V. Chernov, R. Zelchan, A. Lyapunov, I. Sinilkin, A. Chernyshova, L. Kolomiets, A. Medvedeva, M. Ochirov // Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine. – Vienna, Austria, 2017.

7. Очиров, М.О. Клинико-морфологические особенности эндометриоидного рака тела матки у больных I стадии в зависимости от состояния лимфатических коллекторов / А.Ю. Кишкина, М.О. Очиров // Материалы XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. – Томск, 2017. – С. 60–62.

8. Очиров, М.О. Факторы прогноза лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I стадии (T1) / А.Ю. Кишкина, М.О. Очиров // Материалы XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. – Томск, 2017. – С. 64–96.

Список сокращений и условных обозначений

ЛУ	– лимфатический узел
MPT	– магнитно-резонансная томография
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
РФП	– радиофармпрепарат
РЭ	– рак эндометрия
СЛУ	– сторожевой лимфатический узел
CPS	– количество импульсов в секунду
ESGO	– Европейское общество гинекологической онкологии
ESMO	– Европейское общество медицинской онкологии
ESTRO	– Европейское общество радиотерапии и онкологии
MBq	– единица измерения активности радиоактивного источника в Международной системе единиц (СИ)
$^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$	– меченный технецием-99m гамма-оксид алюминия
p	– статистическая значимость различий
r	– корреляционная связь
U	– критерий Манна – Уитни

Заказ . Тираж 100 экз.

Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.

634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.

Тел. (3822) 533018.