

ИЛЬИН

Антон Алексеевич

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У
БОЛЬНЫХ РАКОМ ВУЛЬВЫ**

14.01.12– онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени
Н.Н. Петрова» министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Хаджимба Анжелла Славиковна**

Официальные оппоненты:

Протасова Анна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации .

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в _____ на заседании совета по защитах докторских и кандидатских диссертаций Д 208.052.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» по адресу: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

С диссертацией можно ознакомиться на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «___» октября 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

Доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак женских наружных половых органов – болезнь женщин пожилого и старческого возраста. В последние годы демографические сдвиги привели к значительному старению населения. Увеличилось число заболевших раком вульвы (РВ).

Согласно современным рекомендациям Европейского общества гинекологов-онкологов (ESGO) и Национальной онкологической сети (NCCN), версия 1.2019 по лечению рака вульвы, пахово-бедренную лимфодиссекцию необходимо выполнять начиная с T1 стадии с инвазией опухоли более 1 мм. В данную группу входит подавляющее большинство вновь диагностированных случаев РВ. Ранние формы РВ выявляются к моменту госпитализации лишь у 5-10% заболевших женщин, а удаление лимфатических узлов (ЛУ) неизбежно ведет к увеличению количества послеоперационных осложнений, самыми частыми из которых являются лимфедема (30-70%) и несостоятельности послеоперационной раны (20-40%). При наличии таких сопутствующих заболеваний, как сердечно-сосудистые, сахарный диабет или ожирение, лечебная помощь сопряжена с большими трудностями. Это послужило основанием к разработке индивидуальных подходов к определению объема хирургического вмешательства.

Точность лучевых методов диагностики, используемых сегодня для определения состояния лимфатических узлов, остается сравнительно низкой. В случае оценки статуса регионарных ЛУ наиболее эффективным представляется метод определения сигнальных лимфатических узлов (СЛУ). Разработка детального алгоритма детекции СЛУ позволит персонализировать подход к хирургическому лечению больных раком вульвы.

Степень разработанности темы

В отечественной литературе обнаружены единичные публикации на тему определения сигнальных лимфатических узлов у больных раком вульвы, не смотря на очевидную целесообразность поиска решений, направленных на персонализацию лечения с целью индивидуализации объема хирургических вмешательств. В то же время встречаются исследования, в которых доказывалась эффективность данного подхода при лечении онкологических заболеваний различных локализаций, в частности, рака молочной железы, щитовидной железы, меланомы. В онкогинекологии метод определения СЛУ

широко используется в диагностике метастазов у пациентов, страдающих раком шейки матки и раком эндометрия.

Цель исследования

Индивидуализировать показания к выбору объема хирургического вмешательства у больных раком вульвы посредством внедрения методики определения сигнальных лимфатических узлов.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-морфологические характеристики больных раком вульвы.
2. Определить факторы риска и частоту метастазирования рака вульвы в регионарные лимфатические узлы.
3. Обосновать целесообразность выделения группы больных минимальным раком вульвы. Определить его критерии и подходы к лечению.
4. Проанализировать информативность современных методов диагностики состояния регионарных лимфатических узлов при раке вульвы.
5. Установить показания к исследованию СЛУ и оценить эффективность предложенной методики.
6. Оценить ближайшие и отдалённые результаты лечения больных раком вульвы после хирургического лечения с определением сигнальных лимфатических узлов.

Научная новизна

В работе впервые в России разработана и применена методика определения сигнальных лимфатических узлов при раке вульвы, определены показания к ее выполнению.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате выполненной работы показаны преимущества диагностического метода определения СЛУ у больных раком вульвы для оценки статуса регионарных лимфатических узлов. Разработан алгоритм определения СЛУ. Определены характеристики опухоли с минимальным потенциалом метастазирования, позволяющие отказаться от расширенных операций без ущерба радикальности: размер опухоли менее 2 см, инвазия менее 5 мм.

Материалы и методы исследования

В работе проанализированы ретроспективные и проспективные данные о хирургическом лечении 298 больных раком вульвы в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (N=252) за период с 2000 по 2015 год. и Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (N=46) за период с 2013 по 2018 год.

Для выполнения задач исследования была создана база данных, в которую включены клинико-морфологические характеристики больных, результаты дооперационного инструментального обследования, данные о хирургическом лечении и реабилитации пациентов. Дизайн исследования представлен на схеме (Рис. 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования. Ретроспективная группа.

В проспективную группу вошли 46 человек. Клинические данные получены посредством изучения историй болезней, амбулаторных карт и

результатов непосредственного наблюдения за больными. Пациенты отбирались в соответствии с клиническими рекомендациями ESGO (Vulvar cancer guidelines, v.2016).

Основными критериями отбора являлись:

- размер опухоли менее 4 см;
- плоскоклеточный гистотип.

Хирургическое лечение проводилось в объеме вульвэктомии с определением сигнальных лимфатических узлов. Интраоперационно поиск СЛУ производится с помощью прибора Gamma Finder II в стандартном режиме. Показанием к пахово-бедренной лимфодиссекции являлось определение метастазов в СЛУ по данным срочного гистологического исследования. Вульвэктомия выполнялась по стандартной методике с удалением вульвы до мочеполовой диафрагмы и отступом от видимой границы опухоли более 1 см. Лимфодиссекция включала удаление поверхностных и глубоких ЛУ пахово-бедренного коллектора с перевязкой *venae saphena magna*. Длительность операции рассчитывалась от разреза кожи до ее ушивания.

Первой группе пациентов в количестве семи человек для оценки информативности метода после детекции и срочного гистологического исследования СЛУ проводилась пахово-бедренная лимфодиссекция вне зависимости от результатов интраоперационного исследования ЛУ. В дальнейшем удаление лимфатических узлов проводилось лишь при выявлении вторичного поражения в СЛУ. Дизайн исследования представлен на схеме (Рис. 2).



Рисунок 2. Дизайн исследования. Проспективная группа.

Проанализированы течение послеоперационного периода, осложнения, длительность хирургического вмешательства, сроки восстановления пациентов в зависимости от объема операции.

Стадия заболевания в обеих группах устанавливалась на основании классификации TNM 7 издания. Случаи, где для стадирования использовалась более ранняя классификация, были пересмотрены.

Полученные результаты были занесены в базу, созданную с использованием MS Office Excel и обработаны в программе SPSS v.17.0.

В качестве критерия статистической достоверности полученных выводов использовалось значение $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Выделение среди больных раком вульвы группы больных минимальным раком, составляющие 17,9% всех наблюдений, позволяет у этой группы пациенток отказаться от выполнения расширенных хирургических вмешательств, а также рассматривать возможность выполнения органосохраняющих операций.

2. Определение сигнальных лимфатических узлов у больных местно-распространенным раком вульвы позволяет выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства, снизить количество послеоперационных осложнений, не влияя при этом на радикальность лечения и отдаленные результаты.

Степень достоверности и апробация результатов

По теме диссертации подано заявление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение: «Способ определения показаний к лимфодиссекции у больных раком вульвы» (приоритетная справка № 2018139059). Опубликовано 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Факторы риска метастазирования рака вульвы и регионарные лимфатические узлы

Согласно классификации TNM 7-го издания при РВ регионарными считаются лимфатические узлы пахово-бедренного коллектора. В результате статистического анализа 252 случаев хирургического лечения больных раком вульвы нам удалось установить факторы, достоверно влияющие на частоту метастазирования в ЛУ.

Прослеживается взаимосвязь между гистологическим типом опухоли и частотой метастазирования. При низкодифференцированном раке опухолевые клетки обнаруживались в регионарных лимфоузлах чаще всего – $85,7 \pm 13,2\%$ (N=6) ($p=0,066$), при плоскоклеточном неороговевающем раке – в $20,7 \pm 7,5\%$ (N=6), при плоскоклеточном ороговевающем - в $34,7 \pm 3,3\%$ (N=70), (Табл. 1).

Таблица 1. Сопоставление гистотипа опухоли с наличием метастазов в лимфоузлах

Гистотип	Метастазы в лимфоузлах		
	<i>Нет</i>	<i>Есть</i>	<i>всего</i>
Плоскоклеточный ороговевающий	132 ($65,3 \pm 3,3\%$)	70 ($34,7 \pm 3,3\%$)	202
Плоскоклеточный неороговевающий	23 ($79,3 \pm 7,5\%$)	6 ($20,7 \pm 7,5\%$)	29
Низкодифференцированный	1 ($14,3 \pm 13,2\%$)	6 ($85,7 \pm 13,2\%$)	7

Гистотип	Метастазы в лимфоузлах		
	<i>Нет</i>	<i>Есть</i>	<i>всего</i>
Аденокарцинома	6 (75,0±15,3%)	2 (25,0±21,7%)	8
Рак Педжета	2 (100±0%)	0	2
Болезнь Боуэна	3 (75,0±21,7%)	1 (25,0±21,7%)	4
Всего	167	85	252

Вторым независимым фактором метастазирования является локализация опухоли. В нашем же исследовании значимо чаще метастазы определялись при тотальном поражении вульвы (57,1±10,8%) и клитора (56,9±6,1%) ($p=0,0029$). При расположении опухоли на больших и малых половых губах лимфоузлы были вовлечены в 37,3±4,2% и 31,8±9,0% соответственно. Также установлена взаимосвязь между локализацией опухоли и числом метастазов. Три и более метастаза чаще встречались при заболевании клитора и массивном поражении вульвы – 27,8±5,6% и 42,1±10,8% (различия статистически значимы, хи-квадрат – 4,18), (Табл. 2).

Таблица 2. Сопоставление локализации опухоли с количеством метастазов в ЛУ.

Локализация	Количество метастазов				Всего
	<i>Нет</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3 и более</i>	
Малые пол. Губы	19 (70,4±8,8%)	4 (14,8±6,8%)	2 (7,4±5,0%)	2 (7,4±5,0%)	27
Большие пол. Губы	86 (66,2±4,2%)	15 (11,5±2,8%)	15 (11,5±2,8%)	14 (10,8±2,7%)	130
Клитор	28 (43,1±6,1%)	9 (13,8±4,3%)	10 (15,4±4,5%)	18 (27,8±5,6%)	65
Вся вульва	9 (42,9±10,8%)	1 (4,8±4,6%)	2 (9,4±6,4%)	9 (42,9±10,5%)	21

Локализация	Количество метастазов				Всего
	<i>Нет</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3 и более</i>	
Бартолинев. железы	6 (66,7±15,7%)	2 (22,2±13,9%)	0	1 (11,1±10,5%)	9

Определена зависимость частоты метастазирования от размера первичной опухоли вульвы. Метастазы отсутствовали лишь в группе больных с опухолью диаметром менее 1 см ($p=0,0003$), (Табл. 3).

Таблица 3. Сопоставление диаметра опухоли и количества метастазов в лимфоузлах.

Диаметр	Количество метастазов				всего
	<i>Нет</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3 и более</i>	
До 1 см	16 (100%)	0	0	0	16
1-1,5 см	16 (88,9±7,4%)	1 (5,5±5,4%)	1 (5,5±5,4%)	0	18
1,5-2 см	28 (73,7±7,1%)	4 (10,5±5,0%)	1 (2,6±2,6%)	5 (13,2±5,5%)	38
> 2 см	111 (61,7±3,6%)	20 (11,1±2,3%)	19 (10,6±2,3%)	30 (16,6±2,8%)	180
Всего	171	25	21	35	252

Глубина инвазии опухоли является не менее важным фактором, обуславливающим метастазирование рака вульвы ($p<0,0001$). В группе пациентов с инвазией менее 5 мм вторичные изменения в лимфоузлах выявлены в 12,5±2,8% наблюдений (N=17). При инвазии 5 - 10 мм частота метастазирования составила 20,6±4,9% (N=14) и 43,8±7,2% (N=21) при инвазии более 10 мм. Количество пораженных лимфатических узлов так же варьировалось и закономерно оказалось в выше в группе с инвазией опухоли более одного см, где более трех метастазов имели 11,1±4,5% пациентов (Табл.4).

Таблица 4. Сопоставление инвазии опухоли и количества метастазов.

Инвазия	Количество метастазов				всего
	<i>Нет</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3 и более</i>	
До 5 мм	119 (87,5±2,8%)	3 (2,2±1,3%)	9 (6,6±2,1%)	5 (3,7±1,6%)	136
5-10 мм	54 (79,4±4,9%)	6 (8,8±3,4%)	3 (4,4±2,5%)	5 (7,4±3,2%)	68
> 10 мм	27 (56,2±7,2%)	16 (33,4±6,8%)	0	5 (10,4±4,4%)	48
Всего	200	25	12	15	252

При расчете рисков метастазирования рака вульвы в регионарные лимфоузлы необходимо проведение многофакторного анализа, то есть оценки влияния сочетания наиболее значимых факторов риска у одной больной. Мы оценили частоту метастазирования в лимфоузлы в зависимости от двух факторов: размера и глубины инвазии опухоли. В эту группу были включены 107 больных, которым выполнена расширенная вульвэктомия, то есть наблюдения, в которых состояние ЛУ было подтверждено результатами морфологического исследования. Из 45 (17,9±2,4%) больных с диаметром опухоли до 2 см и глубиной инвазии до 5 мм вторичные изменения в ЛУ зарегистрированы лишь в одном (2,2±2,2%) наблюдении. Для сравнения, в группе пациентов с инвазией 5-10 мм и диаметром до 2 см частота метастазирования составила 8,3±4,1% (N=6), существенно возрастающая при размере опухоли более двух сантиметров (Табл.5).

Таблица 5. Сопоставление частоты метастазирования рака вульвы в регионарные лимфатические узлы с размером опухоли и глубиной инвазии.

Инвазия	Диаметр			
	<i>до 10 мм</i>	<i>10 – 15 мм</i>	<i>15 – 20 мм</i>	<i>более 20 мм</i>
до 5 мм	0	0	1	3

5 – 10 мм	0	3	3	5
более 10 мм	1	2	4	7

Таким образом, при соблюдении двух критериев (размер опухоли <2 см и глубина инвазии <5 мм) частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы оказалась минимальной. В единственном случае метастатического поражения пахового ЛУ опухоль локализовалась в области клитора.

В результате предпринятого нами исследования могут быть предложены следующие критерии минимального РВ, при соблюдении которых возможно отказаться от расширения объема операции без ущерба ее радикальности:

- размер опухоли до 2 см;
- инвазия до 5 мм;
- локализация опухоли вне клитора;
- отсутствие мультифокальных очагов роста.

Общее количество таких больных в нашем исследовании составило 17,9±2,4%.

Информативность современных методов диагностики состояния регионарных лимфатических узлов у больных раком вульвы

Как было продемонстрировано в предыдущем разделе исследования, приблизительно у 70% больных раком вульвы имеется достаточно высокий риск метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Учитывая пожилой возраст и отягощенный соматический статус большинства пациенток, клиницистам необходимо иметь четкие обоснования к выполнению расширенных хирургических вмешательств.

Мы оценили информативность УЗИ и МРТ в диагностике состояния регионарных лимфатических узлов при раке вульвы. Эффективность УЗИ и МРТ оценивали из расчета чувствительности и специфичности. Оценка проводилась на примере ретроспективной группы больных в количестве 107 человек (42,5%), кому после диагностических исследований выполнялась пахово-бедренная лимфодиссекция.

Размер опухоли варьировал от 14 до 35 мм. Метастатическое поражение лимфоузлов установлено в 65,4±4,6% случаев.

Преимущественно встречался плоскоклеточный рак – 90,6±2,8% (N=97). Аденокарцинома зарегистрирована в 2,8±1,6% (N=3), низкодифференцированная опухоль в 4,7±2,0%, (N=5), базальноклеточный рак в 1,9±1,3% (N=2).

По локализации опухоли распределились следующим образом: большие половые губы – 61,7±4,1% (N=66), малые половые губы – 8,4±2,7% (N=9), клитор – 26,2±4,2% (N=28), бартолиновая железа – 2,8±1,6%, (N=3), вся вульва – 0,9±0,9% (N=1).

При клиническом обследовании метастазы в паховые лимфоузлы по данным УЗИ диагностированы у 58 больных (54,2±4,8%). Из них метастазы слева выявлены в 27,6% (N=16) случаях, справа – 34,5% (N=20) случаев, в остальных 37,9% (N=22) случаев обнаружено двухстороннее поражение лимфатических узлов (Табл. 6).

Таблица 6. Распределение пациентов в зависимости от количества обнаруженных вторично измененных лимфоузлов по данным УЗИ (N=107).

Количество пораженных лимфоузлов	Количество больных	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Один пораженный метастазами лимфатический узел	34	31,8±4,5
Два пораженных лимфоузла	24	22,4±4,0
Метастазы отсутствуют	49	45,8±4,8

В остальных 45,8% (N=49) случаях по результатам УЗИ метастазы в регионарных узлах обнаружены не были.

На УЗИ при метастатическом поражении форма лимфоузла становилась более округлой – соотношение размеров длинной оси к короткой <2. Кроме того, частым изменением пораженных лимфоузлов была потеря лимфоузлами жировых ворот, а также утолщение, повышенная гипоэхогенность или выпячивание коркового слоя.

Частота двухсторонней детекции составила 7,5% (N=8). В остальных случаях пораженные лимфоузлы были обнаружены лишь с одной стороны

практически в одинаковом соотношении: слева – в 26,2% (N=28), справа – в 21,5% (N=23) (таблица 29).

Магнитно-резонансная томография показала следующие результаты:

Один пораженный лимфатический узел по данным МРТ обнаружен в 40,7±7,1% случаев (N=22). Два пораженных лимфоузла выявлены у 25,9% (N=14), (Табл. 7).

Таблица 7. Распределение пациентов в зависимости от количества обнаруженных метастатически измененных лимфоузлов по данным МРТ диагностики (N=54).

Количество пораженных лимфоузлов	Количество больных	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Один пораженный метастазами лимфатический узел	22	40,7±7,1
Два и более пораженных лимфоузла	14	25,9±6,4
Метастазы отсутствуют	18	33,4±6,1

Частота двухсторонней детекции в данной группе составила 5,5% (N=3). В остальных случаях пораженные лимфоузлы были обнаружены лишь с одной стороны: слева – в 27,8±6,1% (N=15), справа – в 33,3±6,4% (N=18).

Наиболее значимыми проявлениями на МРТ для выявления вторичной лимфаденопатии были наблюдения нерегулярности контура лимфатического узла, кистозного изменения в лимфатическом узле, диаметра короткой оси, превышающего 15 мм, и ненормального соотношения длины и диаметра короткой оси. В 3 случаях на МРТ были также обнаружены метастатически измененные лимфоузлы небольших размеров, поражение которых впоследствии не подтвердилось, а у 2 пациенток метастатическое поражение ЛУ подтверждено гистологически, наличие которых во время проведения МРТ диагностики не подтверждалось.

По результатам исследования установлено, что при МРТ обнаружено 36 положительных проб, из них истинно положительный диагноз при МРТ был выявлен в 33 случаях, ложноположительный – в 3 случаях. Из 18

отрицательных результатов 2 оказалось ложноотрицательными и 16 истинно отрицательными. При УЗИ обнаружено 58 положительных проб, из них истинно положительный диагноз был выявлен в 53 случаях, ложноположительный – в 5 случаях. Из 49 отрицательных результатов 12 оказалось ложноотрицательными и 37 истинно отрицательными.

Следует отметить, что УЗИ и МРТ позволили определить локализацию, размеры, количество патологически измененных регионарных лимфатических узлов, что было важно для планирования последующего лечения.

На основе наших наблюдений, соответствующей литературным данным, можно сделать заключение об относительно низкой чувствительности и специфичности УЗИ ($81,5 \pm 4,8\%$ и $88,1 \pm 5,0\%$ соответственно) и МРТ ($94,3 \pm 3,9\%$ и $84,2 \pm 8,4\%$ соответственно) в отношении оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

Результаты определения сигнальных лимфатических узлов у больных раком вульвы

В исследование включены 46 больных плоскоклеточным раком вульвы I FIGO стадии. Размер опухоли во всех случаях не превышал 4 см в наибольшем измерении. Пациенты с явными метастазами в пахово-бедренных лимфоузлах по результатам инструментального и клинического обследования в исследование не включались.

Большинство больных находится в возрасте 71 – 75 лет ($39,1 \pm 7,2\%$). Известно, что в этой возрастной группе концентрируются больные с наиболее тяжелой сопутствующей патологией (Табл. 8).

Таблица 8. Распределение больных по сопутствующей патологии.

Патология	Количество пациентов, % (N)
<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы</i>	
Гипертоническая болезнь	82,6% (N=38)
Хроническая сердечная недостаточность	36,9% (N=17)
Ишемическая болезнь сердца	71,7% (N=33)
Фибрилляция предсердий	6,5% (N=3)
<i>Эндокринно-обменные нарушения</i>	
Средний показатель ИМТ	$32,4 \pm 0,65$

Патология	Количество пациентов, % (N)
Ожирение	24,9% (N=11)
Сахарный диабет	52,1% (N=24)
Узловой токсический зоб	8,7% (N=4)
Тиреоидит	4,3% (N=2)
Нарушение мозгового кровообращения	8,7% (N=4)
<i>Заболевания дыхательной системы</i>	
ХОБЛ	10,9% (N=5)
<i>Заболевания желудочно-кишечного тракта</i>	
Эрозивный гастрит	17,4% (N=8)
<i>Заболевания мочевыводящей системы</i>	
Хронический пиелонефрит вне обострения	10,9% (N=5)
Хронический цистит	2,2% (N=1)

Использование радиоизотопа Тс99m сопровождалось минимальной лучевой нагрузкой на больных. Эффективная доза облучения оказалась менее 0.1 мЗв, что соответствует лучевой нагрузке при выполнении рентгенографии грудной клетки в двух проекциях.

Сцинтиграфическое исследование (СИ) выполнялось утром в день операции. Хирургическое вмешательство выполнялось через 3-4 часа. По результатам СИ один или более СЛУ определялись в 97,8±2,2% (N=45). В одном случае сигнальные лимфатические узлы обнаружены не были, этой пациентке выполнена двухсторонняя лимфодиссекция. По результатам морфологического исследования метастазов выявлено не было.

Двухсторонней визуализации удалось добиться в 22,2±6,1% случаев (N=10). При латеральном расположении определяется четкая взаимосвязь между сторонами локализации опухоли и СЛУ (Табл. 9).

Таблица 9. Определение СЛУ по результатам сцинтиграфии (N=45).

Локализация опухоли	Сторона определения СЛУ		
	<i>слева</i>	<i>справа</i>	<i>с двух сторон</i>
Центрально	7 (15,6±5,4%)	6 (13,3±5,1%)	8 (17,8±5,7%)
Латерально слева	7 (15,6±5,4%)	2 (4,4±3,1%)	1 (2,2±2,1%)
Латерально справа	10 (22,2±6,2%)	3 (6,7±3,7%)	1 (2,2±2,1%)

У 46,7% (N=21) больных опухоль располагалась срединно (ближе одного см от средней линии), либо вовлекала структуры промежности с обеих сторон. Частота двухсторонней детекции в данной группе составила 38,1% (N=8). В остальных случаях СЛУ были обнаружены лишь с одной стороны, практически в одинаковом соотношении: слева - в 35,3% (N=6), справа - в 29,4% (N=5).

Среднее количество узлов, выявленных при сцинтиграфии, составило 2 (1-6). Один сигнальный ЛУ обнаружен в 51,1% случаев (N=23). Два-три сигнальных узла выявлены у 26,7% (N=12). Более трех СЛУ зафиксировано в 22,2% наблюдений (N=10).

Первой группе пациентов в количестве семи человек после детекции и срочного гистологического исследования СЛУ проводилась пахово-бедренная лимфодиссекция вне зависимости от результатов интраоперационного исследования ЛУ. Выполнялись эти операции с целью подтверждения достоверности примененной методики определения СЛУ. Характеристика этих пациенток представлена в следующей таблице (Табл.10).

Таблица 10. Характеристика группы больных с двухсторонней пахово-бедренной лимфодиссекцией после СЛН.

№	Возраст	Размер опухоли мм	Локализация	Результат интраоперационного определения	Результат окончательного гистологического исследования	Совпадение результатов
1	71	15	Срединная	МТС не выявлены	МТС не выявлены	да

№	Возраст	Размер опухоли мм	Локализация	Результат интраоперационного определения	Результат окончательного гистологического исследования	Совпадение результатов
2	56	26	Слева	МТС не выявлены	МТС не выявлены	да
3	80	35	Слева	МТС слева	МТС слева	да
4	73	30	Справа	МТС справа	МТС справа	да
5	65	14	Срединная	МТС не выявлены	МТС не выявлены	да
6	69	29	Срединная	МТС слева	МТС слева	да
7	77	24	Справа	МТС не выявлены	МТС не выявлены	да

Положительный результат окончательного гистологического исследования выявлен в 3 случаях. Из них метастазы слева выявлены в 2 случаях, справа – в 1 случае. Во всех семи описываемых случаях при морфологическом исследовании остальных удаленных лимфатических узлов метастазы не были выявлены. Это подтвердило совпадение результатов интраоперационного определения и окончательного гистологического исследования сигнальных лимфатических узлов. В дальнейшем удаление лимфатических узлов проводилось лишь при выявлении вторичного поражения в СЛУ.

Средняя продолжительность операции вульвэктомии составила 34 минуты, в то время как расширенная вульвэктомия длилась 86 минут.

При анализе замороженных срезов метастазы выявлены у девяти больных (19,5%). Данной группе выполнена расширенная пахово-бедренная лимфодиссекция. В двух случаях интраоперационно метастазы были определены с одной стороны, в то время как в окончательном ответе обнаружены билатерально. Все пациенты с вторичным поражением ЛУ имели следующие характеристики опухоли: размер более двух см, глубина инвазии более пяти мм. Более детальные параметры представлены в таблице 11.

Таблица 11. Характеристика опухоли у больных с метастазами в СЛУ

N	Характеристики опухоли				
	Диаметр, мм	Глубина инвазии, мм	Лимфоваскулярная инвазия	Локализация	Дифференцировка
1	35	8,2	Да	БПГ	G3
2	28	7,5	Нет	МПГ	G1
3	31	6,4	Нет	К	G2
4	38	9,1	Да	К	G3
5	15	5,1	Нет	БПГ	G2
6	29	6,5	Да	БПГ+МПГ	G3
7	24	7,3	Нет	БПГ	G1
8	31	5,7	Нет	БПГ+МПГ	G1
9	22	5,2	Да	БПГ	G3

БПГ - больше половые губы, **МПГ** - малые половые губы, **К** - клитор.

По результатам окончательного гистологического исследования из девяти пациентов одностороннее поражение ЛУ зарегистрировано в 77,8% (N=7). В оставшихся двух случаях метастазы выявлены с двух сторон. Один СЛУ был позитивным у 6/9 больных (66,7%). У двух пациентов (22,3%) вторичные изменения выявлены в двух лимфатических узлах. Следует отметить, что у 7 из 9 пациенток при проведении предоперационного обследования не было получено данных за вторичное изменение ЛУ. В двух случаях отмечено незначительное увеличение лимфатических узлов по результатам МРТ без признаков их метастатического поражения. У данных пациентов опухоль располагалась латерально. Результаты дооперационного обследования больных представлены в таблице ниже.

Таблица 12. Результаты дооперационного обследования больных (N=46).

Результат диагностики	МРТ, N (%)	УЗИ, N (%)
Лимфоузлы интактны	44 (95,7±3,0%)	46 (100±0%)
Подозрение на ипсилатеральное поражение	2 (4,4±3,0%)	0
Подозрение на контрлатеральное поражение	0	0

Заживления вульвы первичным натяжением в группе пациентов при определении СЛУ по сравнению с группой пациентов, кому выполнялась расширенная вульвэктомия наблюдалось примерно с одинаковой частотой и составило 52,2±7,4% и 48,2±16,7%. В группе пациентов с лимфодиссекцией закономерно чаще встречались такие осложнения как несостоятельность послеоперационной раны паховых областей (66,7±15,3%) и лимфостаз нижних конечностей разной степени выраженности (44,5±16,6%), (Рис. 3).



Рисунок 3. Осложнения хирургического лечения.

Процедура определения СЛУ позволила сократить продолжительность хирургического вмешательства более чем в двое по сравнению с группой лимфодиссекции. При этом длительность пребывания в стационаре была обусловлена лишь заживлением раны вульвы и составила в среднем 13 против 21 дня.

Все пациентки состояли под наблюдением от одного года до пяти лет. У 45 пациенток отмечена ремиссия. Таким образом общая и безрецидивная выживаемость составили 100% и $97,9 \pm 2,1\%$ соответственно.

На момент написания работы у одной больной зарегистрирован рецидив в паховой области. Диагноз установлен по данным УЗИ через 1 год после операции. На момент первичного лечения при сцинтиграфическом исследовании накопление РФП определялось билатерально. Интраоперационно были локализованы и удалены сигнальные лимфатические узлы с обеих сторон. При срочном гистологическом исследовании метастазы в СЛУ не были обнаружены, в то время как в окончательном исследовании был выявлен микрометастаз опухоли на стороне поражения. Тогда было решено оставить больную под тщательным наблюдением. Лечение рецидива включало в себя повторное хирургическое вмешательство в оптимальном объеме – двухсторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция слева и послеоперационный курс лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования нам удалось идентифицировать группу больных минимальным раком вульвы, составляющую $17,9 \pm 2,4\%$ всех наблюдений. Эти опухоли должны соответствовать следующим критериям: размер менее 2 см, инвазия менее 5 мм, локализация вне клитора. В подобных ситуациях риск метастатического поражения регионарных ЛУ ничтожно мал и выполнение пахово-бедренной лимфодиссекции у этих больных оказывается неоправданным и не повышает максимальные показатели 5-летней выживаемости ($97,8 \pm 2,2\%$).

У остальных $82,1 \pm 2,4\%$ больных риск вторичного поражения регионарных ЛУ оказывается достаточно высок. До сих пор таким больным при отсутствии общесоматических противопоказаний выполнялись расширенные операции. Это неизбежно приводило к удлинению сроков госпитализации в связи с высокой частотой развития послеоперационных осложнений (лимфостаз в 30-70%, несостоятельности послеоперационной раны в 20-40%).

При гистологическом исследовании метастазы в лимфоузлах выявляются только у 27% больных раком вульвы. Следовательно, у оставшихся 73% от выполнения лимфодиссекции можно было отказаться. В этих ситуациях определенную помощь в принятии решения о выборе объема

операции могут оказать УЗИ и МРТ на этапах обследования больных. Однако, как было показано в предыдущих разделах исследования, полностью полагаться на их результаты не позволяет невысокая информативность этих исследований. Но все же, с определенными оговорками, обнаружение при обследовании увеличенных лимфоузлов может служить показанием к выполнению двухбригадной расширенной вульвэктомии.

В результате такого подхода остается около половины всех больных, имеющих несколько факторов риска метастатического изменения лимфоузлов (размер, инвазия, локализация). При этом, при предоперационном обследовании клиницистам не удается получить данные об их вторичном поражении. Именно в этой группе пациентов, по нашему мнению, показано применение методики определения сигнальных лимфатических узлов.

Уточнение состояния регионарных ЛУ с помощью описанной малотравматичной методики позволяет максимально индивидуализировать показания к тому или иному виду хирургического вмешательства.

В заключении следует сказать, что данное исследование достигло поставленных целей по целесообразности включения биопсии СЛУ в алгоритмы лечения больных раком вульвы. В совокупности с инструментальными методами диагностики, растущим хирургическим опытом, совершенствующимися методиками морфологического исследования, есть основания полагать, что частота местных рецидивов продолжит уменьшаться и в дальнейшем.

ВЫВОДЫ

1. Рак вульвы чаще диагностируется на начальных стадиях (63,9±3,0%), имеет плоскоклеточный гистотип (90,8±1,8%) и локализуется на больших половых губах (51,2±3,1%). Среди больных раком вульвы преобладают пациенты пожилого (61-70 лет) возраста (38,9±3,1%) с выраженной сопутствующей патологией (85,7±2,2%), что значительно повышает риск обширных хирургических вмешательств.

2. Повышенный риск метастазирования рака вульвы в регионарные лимфоузлы имеют пациенты со следующими характеристиками опухоли: 1) размер более двух сантиметров ($\chi^2_1=11,07$, $p=0,0009$), (RR=2,3(1,33-3,98)), 2) инвазия более 5 мм ($\chi^2_1=85,57$, $p<0,0001$), (RR=5,6(3,52-8,85)), 3) низкодифференцированный гистотип ($p=0,0066$, точный двухсторонний критерий Фишера), (RR=2,7(1,87-3,78)), 4) локализация опухоли в области клитора ($\chi^2_1=8,85$, $p=0,0029$), (RR=1,6(1,19-2,11)). Частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах при вышеперечисленных характеристиках опухоли составляет 27,1±3,1%.

3. Критериям минимального рака вульвы (размер опухоли менее 2 см, глубина инвазии менее 5 мм, локализация вне клитора, отсутствие опухолевых эмболов в сосудах и мультифокальных очагов роста) соответствуют 17,9±2,4% больных раком вульвы. Минимальный рак вульвы характеризуется крайне низкой частотой метастазирования в регионарные лимфоузлы (2,2%) и высокими показателями общей и безрецидивной 5-летней выживаемости (100% и 97,8% соответственно).

4. При оценке состояния регионарных лимфатических узлов УЗИ и МРТ показали недостаточно высокую информативность. Чувствительность составила 81,5±4,8% и 94,3±3,9%, специфичность 88,1±5,0% и 84,2±8,4% для УЗИ и МРТ соответственно.

5. Показаниями для определения сигнальных лимфатических узлов у больных раком вульвы является наличие двух и более факторов риска их

метастатического поражения при отсутствии таких данных по УЗИ и МРТ. Частота обнаружения метастазов в сигнальных лимфатических узлах составляет $19,6 \pm 13,2\%$.

6. Результаты наблюдений за больными после определения сигнальных лимфатических узлов показали значительное снижение числа послеоперационных осложнений (лимфостаза на $48,3 \pm 7,4\%$, несостоятельности послеоперационной раны паховых областей на $65,3 \pm 7,0\%$), что приводит к уменьшению сроков госпитализации и благоприятно сказывается на качестве жизни, а также высокую общую (100%) и безрецидивную ($97,9 \pm 2,1\%$) выживаемость.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с минимальным раком вульвы (размер менее 2 см, глубина инвазии менее 5 мм, локализация вне клитора, отсутствие мультифокального роста, отсутствие опухолевых эмболов в сосудах) выполнение лимфодиссекции не показано в связи с низкой частотой метастазирования.

2. Больным с диаметром опухоли более 2 см и инвазией более 5 мм при отсутствии клинических и рентгенологических данных за вторичное поражение лимфоузлов показано определение сигнальных лимфатических узлов для оценки их статуса.

3. В операционной первым этапом необходимо выполнять удаление опухоли, так как опухоль, содержащая Tc99m, создаёт радиационный фон, что препятствует детекции лимфоузлов.

4. В случае определения нескольких ЛУ с одной стороны сигнальным считался узел, расположенный ближе к опухоли. Исследовать при этом необходимо все локализованные ЛУ.

5. При определении сигнальных лимфатических узлов только на стороне поражения и их интактности, установленной при срочном гистологическом исследовании, от лимфодиссекции с контрлатеральной стороны можно отказаться.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ильин А.А., Максимов С.Я., Хаджимба А.С., Соболев И.В., Каитова С.Х. Показания к лимфодиссекции у больных раком вульвы. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения // Практическая онкология. — 2018. — №4. — С. 42 - 48.
2. Ильин А.А., Хаджимба А.С., Максимов С.Я., Соболев И.В., Вышинская Е.А., Каитова С.Х. Минимальный рак вульвы. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2018. — № 14. — С. 46-52.
3. Ильин А.А., Хаджимба А.С., Максимов С.Я., Соболев И.В., Вышинская Е.А., Зыков Е.М., Рейес Д.К. Определение сигнальных лимфатических узлов у больных раком вульвы // Акушерство и гинекология. — 2019. — Т. 7. — № 2. — С. 15-21.
4. Стендовый доклад «Sentinel lymph node detection for patients with vulvar cancer», ESGO congress, 2017 (Франция, Ницца).
5. Заявление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение: «Способ определения показаний к лимфодиссекции у больных раком вульвы» (приоритетная справка № 2018139059).