

На правах рукописи

МКРТЧЯН
Гайк Багратович

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕТЕКЦИИ
СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ
МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

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 (директор института – д.м.н., профессор А.М. Беляев)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Берлев Игорь Викторович**

Официальные оппоненты:

Кедрова Анна Генриховна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», заведующая онкологическим отделением, лауреат премии Правительства Российской Федерации

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры онкологии хирургического факультета.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центра Российской академии наук».

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и на сайте <https://www.niioncologii.ru>
Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным статистической службы GLOBOCAN 2018 (международная федерация по исследованию онкологических заболеваний) рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место в мире в структуре злокачественных новообразований у женщин после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких [Globocan, 2018].

В России рак шейки матки встречается в 5,3 % случаев и занимает пятое место после рака молочной железы (21%), рака кожи (14,4%), рака тела матки (7,7) и рака ободочной кишки (7,1%) [Каприн А.Д., 2018].

За период 1991-2016 гг. в России отмечается прирост стандартизованных показателей заболеваемости РШМ – 44% [1 – Аксель Е.М., 2018].

Удельный вес заболеваемости РШМ при I стадии составляет 35,0%, II – 30,6%, III – 23,5%, IV – 9,3% [Каприн А.Д., 2018].

Несмотря на наличие внедренных скрининговых программ в Российской Федерации у большинства больных РШМ диагностируют при поздних стадиях заболевания (Кедрова А.Н., 2014, Новикова, Е.Г., 2017).

В настоящее время метастатическое поражение лимфатических узлов является наиболее неблагоприятным фактором прогноза у больных РШМ, влияющим на частоту рецидивов и тем самым на общую и безрецидивную выживаемость (Pecorelli S. et al., 2009).

В то же время установлено, что у больных РШМ ранних стадий метастазирование в лимфатические узлы встречается в 0-30% случаев. [Elliott 2000]. В связи с тем, что метастатическое поражение лимфоузлов у больных РШМ IA – IA2 стадии происходит лишь у 0-7,8%, становится очевидным, что проведение тазовой лимфаденэктомии в большинстве случаев нецелесообразно и чревато осложнениями, как-то: кровотечение, нейрососудистые травмы, лимфоциты, лимфостаз, лимфедемы и др. [Бохман Я.В., 1989, Ghezzi F., 2012].

В настоящее время при инвазивных формах РШМ ранних стадий хирургический метод лечения является основным.

Как известно, диагностика поражений лимфатических узлов при РШМ в основном базируется на данных, предоставляемых компьютерной (КТ) и магниторезонансной томографией (МРТ). В то же время чувствительность КТ и/или МРТ недостаточно высока, чтобы точно определить состояние регионарных лимфатических узлов.

В связи с этим, в настоящее время становится актуальным определение и биопсия с последующим интраоперационным патоморфологическим исследованием т.н. сигнального лимфатического узла (СЛЮ) при РШМ ранних стадий.

Детекция и биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) и их патоморфологическое исследование является инвазивным диагностическим методом, который позволяет планировать дальнейший объем оперативного вмешательства, а именно, проведение лимфаденэктомии и целесообразность выполнения радикальной операции.

В настоящее время детекция и биопсия СЛУ относится к числу базовых методов диагностики поражения регионарных лимфатических коллекторов и рекомендуется NCCN, ESGO, ESMO в качестве стандартного метода при определении степени распространенности процесса у больных РШМ ранних стадий.

В то же время вопрос целесообразности детекции и биопсии СЛУ у больных РШМ остается дискуссионным, в связи с отсутствием мультицентровых исследований, отечественных клинических рекомендаций и стандартов.

Цель исследования

Целью работы является оценка эффективности детекции сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции с применением препарата индоцианина зеленого у больных раком шейки матки.

Задачи исследования

1. Оценить частоту метастатического поражения лимфатических узлов у больных с ранними стадиями рака шейки матки.
2. Оценить чувствительность, специфичность и диагностическую точность МРТ и УЗИ в определении статуса лимфатических узлов у больных раком шейки матки.
3. Изучить эффективность выявления сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции и определить их локализацию.
4. Оценить чувствительность, специфичность и диагностическую точность выявления сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции.
5. Изучить роль интраоперационной детекции сигнальных лимфатических узлов с их патоморфологическим исследованием в лечении больных раком шейки матки.
6. Проанализировать эффективность выявления сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки в зависимости от размера опухоли, индекса массы тела и диагностических вмешательств на шейке матки.

Положения, выносимые на защиту

1. Флуоресцентный метод с использованием препарата индоцианина зеленого позволяет с высокой эффективностью выявлять сигнальные лимфатические узлы у больных раком шейки матки IA1 - PA1 стадий.
2. Детекция сигнальных лимфатических узлов со срочным гистологическим исследованием дает возможность точной оценки статуса регионарных лимфатических узлов, улучшения эффективности стадирования заболевания и интраоперационной индивидуализации объема оперативного вмешательства у больных РШМ IA1 - PA1 стадий.

Новизна исследования

Впервые в Российской Федерации оценена эффективность применения флуоресцентного метода для определения сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки.

Показано, что методика детекции и биопсии сигнальных лимфатических узлов с использованием флуоресцентного метода красителем индоцианином зеленым является новым, эффективным и безопасным методом в стадировании и хирургическом лечении больных раком шейки матки лапароскопическим доступом.

Продемонстрированы показания к выполнению картирования сигнальных лимфатических узлов флуоресцентным методом с целью интраоперационного стадирования и индивидуализации объема хирургического лечения больных ранними стадиями рака шейки матки.

Практическое значение

Детекция и интраоперационное морфологическое исследование сигнальных лимфатических узлов дает возможность оценить статус лимфатических узлов, улучшить эффективность стадирования заболевания и интраоперационно индивидуализировать объем оперативного вмешательства при раке шейки матки.

Рекомендации могут быть использованы в практическом здравоохранении при лечении больных раком шейки матки.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации представлены на II национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 14-16 февраля 2018 года); IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи – 2018» (Санкт-Петербург, 05-

08 июля 2018 года); на IX международном научном конгрессе «Оперативная гинекология-новые технологии» (Санкт-Петербург 24-27 октября 2018 года); III национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 12-14 февраля 2019 года).

По теме диссертации опубликованы 4 работы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 135 источника, из коих 25 отечественных и 110 зарубежных. Диссертация содержит 27 таблиц и иллюстрирована 26 рисунками.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 160 больных с гистологически верифицированным диагнозом РШМ с клинически установленными стадиями IA1–IIA1, проходивших лечение в хирургическом онкогинекологическом отделении ФГБУ <<НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова>> Минздрава России с 2012 по 2018 гг.

Клинически рак шейки матки стадировался согласно классификации Международной Федерации Акушеров и Гинекологов (FIGO, 2009) и классификации злокачественных опухолей TNM (7-й пересмотр 2009 г.).

Больные были обследованы в стандартном порядке по протоколу, одобренному локальным этическим комитетом при НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Все больные были оперированы лапароскопическим методом.

Пациентки, вошедшие в исследование, были распределены на две группы: основная (проспективная) группа и группа сравнения (ретроспективная группа).

В основную группу вошли 80 больных, которые в период с 2015-2018 гг. получили специализированное хирургическое лечение с использованием флуоресцентного метода с применением препарата индоцианина зеленого (ICG) для проведения картирования СЛУ, целью которой являлась интраоперационная оценка лимфатического статуса (см. дизайн исследования)

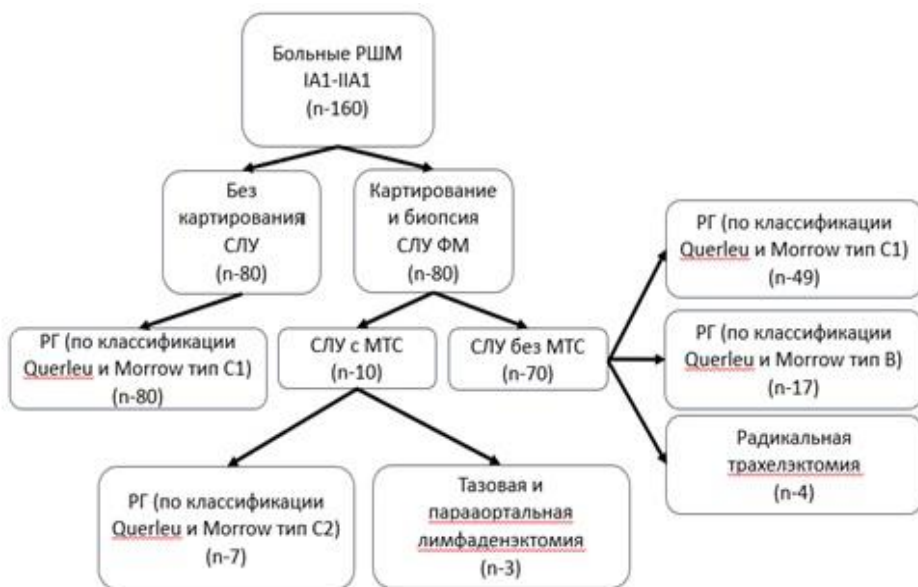
Пациентки основной группы подписывали информированное согласие на участие в исследовании по картированию СЛУ методом флуоресценции с использованием препарата ICG.

Группу сравнения составили 80 пациенток, которые в период с 2012-2015 г. оперировались в объеме лапароскопической радикальной нервосберегающей гистерэктомии (тип С1), без применения методов по картированию СЛУ.

Проведен анализ результатов исследования по оценке эффективности детекции СЛУ флуоресцентным методом с использованием препарата ICG.

Дизайн исследования представлен в рисунке 1.

Дизайн исследования



РГ – радикальная гистерэктомия; СЛУ – сигнальный лимфатический узел;
МТС- Метастатическое поражение.

Рисунок 1. Дизайн исследования.

Возраст участниц исследования в основной группе – 26-62 лет (в среднем - 36,6 года). В группе сравнения – 27 - 70 лет (в среднем - 44,2 года). Распределение больных раком шейки матки по стадиям заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных раком шейки матки по клиническим стадиям заболевания

Стадия (FIGO)	Группа				P (χ^2)
	основная группа (n=80)		группа сравнения (n=80)		
	абс.	%	абс.	%	
IA1	17	21,25	5	6,25	0,011
IA2	8	10,0	22	27,5	0,008
IB1	47	58,75	48	60,0	0,872
IB2	5	6,25	0	0	0,069
IIA1	3	3,75	5	6,25	0,716

У большинства больных РШМ выявлена стадия IB1: в основной группе у 47 пациенток из 80 (58,5%), в группе сравнения – 48 из 80 (60%). В основной группе 5 больных в связи с клинически установленной стадией IB2 в дозоинтенсивном режиме получили 3 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме AP – цисплатин (75 мг/м²) и доксорубин (35 мг/м²), вводимых внутривенно в первый день 2-х недельного цикла. Во всех случаях был отмечен клинический регресс опухоли, что позволило в дальнейшем произвести радикальную операцию.

Ранний рак шейки матки в обеих группах из общего числа исследованных пациенток составлял 147/160 (91,8%).

При гистологическом исследовании обеих групп у большинства больных выявлен плоскоклеточный рак (основная группа – 69/80 (86,3%), группа сравнения - 74/80 (92,5%)), $p=0,304$. Аденокарцинома диагностирована у 10/80 (12,5%) в основной группе и у 6/80 (7,25%) в группе сравнения, $p=0,429$. В основной группе в 1 случае диагностирована светлоклеточная карцинома – 1,25%, $p=0,315$ (рисунок 3).

По данным рисунка 2 выявлено преобладание умеренной степени дифференцировки опухоли, наблюдаемой у 35/80 (43,75%) в основной группе и 58/80 (72,5%) в группе сравнения, $p=0,001$. Низкодифференцированный РШМ встречается в обеих группах с одинаковой частотой – 18/80 (22,5%), $p=1,000$. Высокодифференцированный рак в основной группе выявлен у 27/80 больных (33,75%) и у 4/80 (5%) в группе сравнения, $p=0,001$.

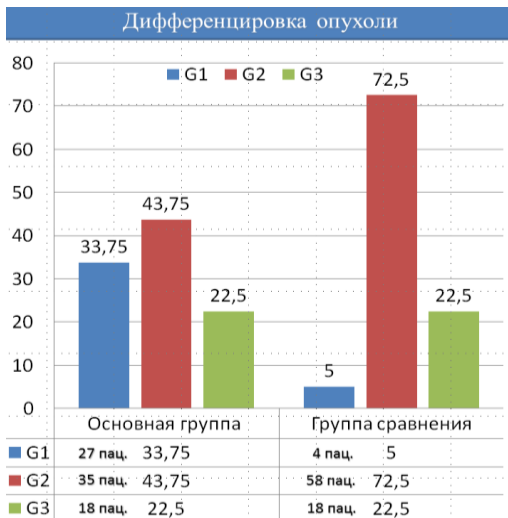
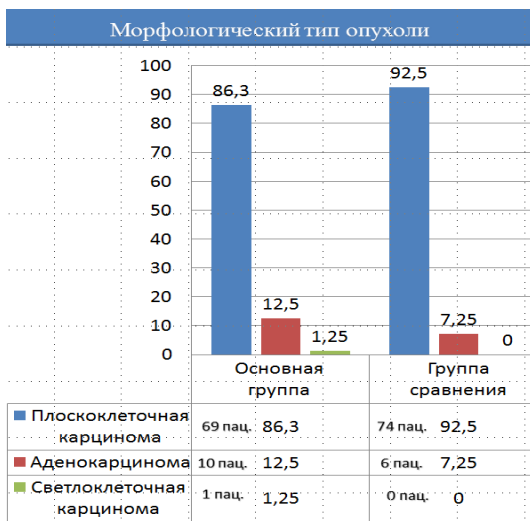


Рисунок 2. Распределение больных раком шейки матки в зависимости от морфологического типа опухоли.



G1 – высокодифференцированный рак; G2 – умереннодифференцированный рак;
G3 – низкодифференцированный рак.

Рисунок 3. Распределение больных раком шейки матки в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

В нашем исследовании проанализированы данные больных РШМ, которым в анамнезе проведены диагностические вмешательства на шейке матки. Причиной анализа явилось то, что по данным мировой литературы перенесённая конизация или биопсия шейки матки может повлиять на частоту детекции СЛУ.

В основной группе у 42 из 80 (52,5%) больных в анамнезе произведены диагностические вмешательства на шейке матки.

Распределение больных по размерам опухоли шейки матки основной группы определяется тем, что по данным некоторых зарубежных публикаций, размеры опухоли шейки матки могут влиять на частоту обнаружения СЛУ, что стало поводом анализа результатов, полученных у больных РШМ с размерами опухолей <2 см или >2 см (таблица 2).

Таблица 2. Размеры опухоли шейки матки

Группы	Размеры опухоли			
	<2 см		>2см	
	абс.	%	абс.	%
Основная группа (n=80)	53	66,2	27	33,8
Группа сравнения (n=80)	80	100	0	0
Всего (n=160)	133	83,1	27	16,9
P (χ^2)	0,001			

Согласно классификации ВОЗ 2000 года, все пациентки, вошедшие в настоящее исследование, распределились по степеням ожирения по индексу массы тела (ИМТ).

ИМТ – в основной группе – 17,9-43,1 (24,0) кг/м². В группе сравнения -17,8-44 (28,7) кг/м².

Распределение по группам обусловлено возможными особенностями окрашивания СЛУ у больных с выраженным ожирением. В данном исследовании учтены корреляционные отношения между эффективностью окрашивания СЛУ и степенью ожирения (таблица 3).

Таблица 3. Распределение больных РШМ по ИМТ

ИМТ (кг/м ²)	Группы									
	норма		избыток массы тела		ожирение I степени		ожирение II степени		ожирение III степени	
	18,5-24,9		25,0-29,9		30,0-34,9		35,0-39,9		≥40,0	
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)
Основная группа (n=80)	42	52,5	20	25,0	10	12,5	3	3,75	5	6,25
Группа сравнения (n=80)	10	12,5	16	20,0	25	31,25	26	32,5	3	3,75
Всего (n=160)	52	32,5	36	22,5	35	21,9	29	18,1	8	5
P (χ²)	0,001		0,570		0,007		0,001		0,716	

Методы клинического стадирования

Клиническое предоперационное стадирование заболевания проводилось на основании гинекологического осмотра в зеркалах, бимануального вагинального, ректовагинального исследования и на основании данных КТ, МРТ и УЗИ.

По данным литературы, МРТ имеет более высокую диагностическую ценность и является более чувствительным методом в оценке регионарного лимфатического статуса при РШМ. По этой причине в нашем исследовании предпочтение отдавалось магнито-резонансной томографии с в/в контрастированием.

МРТ органов малого таза и брюшинного пространства выполнялась на аппарате Signa Excite HD 1,5 T «General Electric» и Siemens MAGNETOM Aera.

Оценка лимфатического статуса при РШМ осуществлялась с использованием следующих методик: получение T2 взвешенных изображений высокого разрешения и T1 взвешенных изображений с применением жироподавления и контрастного усиления.

Больные с увеличенными лимфатическими узлами с потерей четких контуров, вплоть до формирования конгломератов, в которых не дифференцируются отдельные узлы, расценивались нами как явно метастатически пораженные, и

априори не включались в исследуемые группы.

УЗИ брюшной полости, органов малого таза и забрюшинных (тазовых и парааортальных) лимфоузлов выполнялось на аппарате Logic C5 Premium.

Эхографическими критериями поражения лимфоузла являлись: диаметр >10мм, снижение эхогенности, неровность и нечеткость контуров, патологическая васкуляризация, деформация ворот и утолщение коры лимфоузла.

Хирургическое стадирование и лечение больных раком шейки матки с детекцией сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции

Все больные были оперированы лапароскопическим методом с использованием видеокамеры высокого разрешения, маточного манипулятора с атравматическим наконечником, стандартных лапароскопических инструментов, электрохирургической аппаратуры и ультразвукового скальпеля.

Операции выполнялись под общей комбинированной анестезией с ИВЛ, в положении Тренделенбурга с наложением карбоксиперитонеума и с введением 4-5 троакаров в стандартных точках.

Первым этапом проводилась ревизия органов брюшной полости и малого таза. Осматривались: париетальная и висцеральная брюшина, большой сальник, печень, желудок, петли тонкого и толстого кишечника. При подозрении на метастатическое поражение и/или наличие патологических образований в брюшной полости и в малом тазу в обязательном порядке выполнялась биопсия и срочное гистологическое исследование. При наличии свободной жидкости в Дугласовом пространстве выполнялась аспирация с последующим цитологическим исследованием. При ревизии проводилась инструментальная пальпация тазовых и парааортальных лимфатических узлов и клетчатки пузырно-маточного пространства.

Вторым этапом, с целью воспрепятствования ретроградной диссеминации злокачественных клеток в брюшную полость, проводилась коагуляция маточных труб с последующим введением препарата индоцианина зеленого (ICG) (25 мг препарата, разведенного в 10 мл воды для инъекции) в строму шейки матки на глубину 1 см на 3-х и 9 часах условного циферблата по 5 мл в каждой точке.

Следующим этапом, с целью обнаружения СЛУ после проведения двусторонней диссекции латерального паравезикального пространства и визуализации группы общих, наружных, внутренних и obturatorных лимфоузлов, видеокамера переключалась в инфракрасный режим (режим ICG) для идентификации СЛУ и определения их локализации.

Сигнальными считались те лимфоузлы, которые окрашивались первыми. В большинстве случаев окрашивание происходило в течение 10 ± 2 минут. При переключении на инфракрасный режим визуализировались лимфатические протоки,

коллекторы и сигнальные лимфоузлы.

Все обнаруженные СЛУ, а также лимфоузлы, подозрительные на метастатическое поражение, удалялись и направлялись на срочное патогистологическое исследование.

Вне зависимости от состояния СЛУ по результатам срочного гистологического исследования, во всех случаях производилась подвздошно-тазовая лимфаденэктомия, предполагающая удаление тазовых лимфоузлов с клетчаткой от бифуркации общих подвздошных сосудов (проксимальная граница) до огибающей вены (*v. circumflexa*) (дистальная граница).

Латеральной границей проводимой лимфаденэктомии являлся генито-фemorальный нерв, располагающийся на поверхности грушевидной мышцы. Медиальной границей диссекции являлась пупочная артерия (*a. umbilicalis*), нижней границей - obturatorный нерв (*n. obturatorius*).

После идентификации obturatorного нерва удалялся весь блок лимфатических узлов с клетчаткой

Дальнейший объём операции решался в зависимости от результата интраоперационного гистологического исследования СЛУ, занимающего 20 ± 5 минут. При отсутствии метастатического поражения СЛУ объём хирургического вмешательства выполнялся по заранее намеченному плану: радикальная гистерэктомия (РГЭ) по классификации Querleu и Morrow типа В или С1, или же радикальная трахелэктомия пациенткам, желающим сохранить репродуктивную функцию.

При подтверждении метастатического поражения СЛУ выполнялась РГЭ типа С2 с подвздошно-тазовой и парааортальной лимфаденэктомией либо только подвздошно-тазовая и парааортальная лимфодиссекция, целью которой является оценка состояния лимфатических узлов для дальнейшего планирования химио-лучевой терапии.

Всем больным, вошедшим в группу сравнения, где не использовался метод по определению СЛУ, была проведена РГЭ (по классификации Querleu и Morrow С1 типа).

Статистическая обработка данных

Обработка данных и представление полученных материалов выполнялись с использованием программ «MS Office Excel 2013», «Statistica for Windows 8.0.550». Корреляции между категориальными показателями устанавливались путем использования критерия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования. Соискатель самостоятельно проводил комплекс исследований у больных РШМ, вошедших в изучаемую группу, активно участвовал в процессе обследования и принимал участие в хирургическом лечении данного контингента больных. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке - более 95%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы - 100%. Автор участвовал в разработке дизайна и определении методологии исследования, обобщал полученные данные литературы, статистики и результатов, создал электронную базу, принимал участие в научных докладах и публикациях по теме диссертации.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Чувствительность, специфичность и точность методов лучевой диагностики в определении регионарного лимфогенного метастазирования у больных раком шейки матки

Важным аспектом исследования является сопоставление состояния лимфатического статуса у больных РШМ по данным МРТ и результатам заключительного гистологического исследования.

По данным МРТ с внутривенным контрастным усилением в основной группе у 50 больных РШМ при размере лимфоузла <9 мм патоморфологическое подтверждение метастатического поражения выявлено у 3 женщин – 3/50 (6%). При размерах лимфоузла 9-11 мм – 6/26 (23,0%). При размерах лимфоузла 12-13 мм – 2/4 (50%).

В группе сравнения у 55 больных РШМ при размере лимфоузла <9 мм патоморфологическое подтверждение метастатического поражения выявлено у 1 пациентки – 1/55 (1,8%). При размерах лимфоузлов 9-11 мм – 2/23 (8,7%). При размерах 12-13 мм – 2/2 (100%) (таблица 4).

Таблица 4. Оценка статуса лимфатических узлов при помощи МРТ и патогистологического исследования

	Параметр исследования	МРТ n-160		Метастатическое поражение		P (χ^2)
		кол-во случаев	%	кол-во случаев	%	
Основная группа	менее 9 мм без структурного изменения (расценены как неизменные)	50	62,5	3	27,3	0,612
Группа сравнения	менее 9 мм без структурного изменения (расценены как неизменные)	55	68,75	1	20	
Основная группа	9-11 мм с/без структурными изменениями (расценены как подозрительные)	26	32,5	6	54,5	0,276
Группа сравнения	9-11 мм с/без структурными изменениями (расценены как подозрительные)	23	28,75	2	40	
Основная группа	12-13 мм со структурными изменениями (расценены как пораженные)	4	5	2	18,2	1,000
Группа сравнения	12-13 мм со структурными изменениями (расценены как пораженные)	2	2,5	2	0	

Для расчета чувствительности, специфичности, точности методов лучевой диагностики в поражении тазовых лимфоузлов сопоставлялись данные МРТ с в/в контрастированием и УЗИ с заключением патоморфологического исследования.

Истинно положительными (ИП) примерами считаются случаи совпадения диагноза по данным лучевых методов диагностики и патоморфологического исследования. Истинно отрицательными (ИО) считаются случаи отсутствия метастатического поражения при исследовании лучевыми методами и гистологическом заключении. Ложно положительными (ЛП) результатами (гипердиагностика) считаются случаи несовпадения положительного на метастатическое поражение лимфоузла по данным лучевой диагностики с отрицательным гистологическим заключением. Ложно отрицательными (ЛО) случаями считаются отрицательные результаты лучевой диагностики при положительных патоморфологических заключениях (таблица 5,6).

Таблица 5. Чувствительность, специфичность и точность метода МРТ в оценке состояния регионарных лимфатических узлов у больных РШМ

Параметр/кол-во пациентов	Обе группы	Основная группа	Группа сравнения	P (χ^2)
Всего больных	160	80	80	
Кол-во истинно положительных случаев (ИП)	6	4	2	0,677
Кол-во истинно отрицательных случаев (ИО)	144	69	75	0,187
Кол-во ложно положительных случаев (ЛП)	2	2	0	0,476
Кол-во ложно отрицательных случаев (ЛО)	4	3	1	0,612
Всего позитивных случаев	8	6	2	0,276
Всего негативных случаев	148	72	76	0,367
Чувствительность метода, %	61,87	57,14	66,6	-
Специфичность метода, %	98,59	97,18	100	-
Точность метода, %	95,85	93,58	98,7	-

В основной группе, где по данным МРТ не было подозрения на метастатическое поражение лимфоузлов, у 3 из 50 (6%) пациенток заключение носило ложноположительный характер. В группе подозрительных на метастатическое поражение лимфоузлов у 6 из 26 (23%) заключение носило истинно положительный характер. В группе однозначных признаков за метастатическое поражение лимфоузла в 2 из 4 (50%) случаях заключение носило истинно положительный характер.

В группе сравнения в одном случае из 55, где не было подозрения на метастатическое поражение лимфоузлов у 1 из 55 (1,8%) больных заключение носило ложноположительный характер. В группе подозрительных на метастатическое поражение лимфоузлов у 2 из 23 (8,7%) заключение носило истинно положительный характер. В группе однозначных признаков за метастатическое поражение лимфоузлов у 2/2 (100%) - истинно положительный характер.

Таким образом, чувствительность, специфичность и точность метода МРТ с в/в контрастированием в обеих группах составили 61,87%, 98,59% и 95,85% соответственно (таблица 5).

Чувствительность, специфичность и диагностическая точность УЗИ - 36,36%, 88,4% и 81,25% соответственно (таблица 6).

Таблица 6. Чувствительность, специфичность и точность метода УЗИ в оценке состояния регионарных лимфатических узлов у больных РШМ.

Параметр/кол-во пациентов	УЗИ
Всего больных	80
Кол-во истинно положительных случаев (ИП)	4
Кол-во истинно отрицательных случаев (ИО)	61
Кол-во ложно положительных случаев (ЛП)	8
Кол-во ложно отрицательных случаев (ЛО)	7
Всего позитивных случаев	11
Всего негативных случаев	69
Чувствительность метода, %	36,36
Специфичность метода, %	88,4
Точность метода, %	81,25

Топическая анатомия выявленных сигнальных лимфатических узлов

Сигнальные лимфатические узлы были определены у 78/80 больных (97,5%), частота одностороннего и двустороннего выявления СЛУ составили 14/78(18%) и 64/78 (82,0%) соответственно. Только у двух 2/80 больных (2,5%) СЛУ не были обнаружены (таблица 7).

Таблица 7. Частота детекции СЛУ флуоресцентным методом

Частота детекции СЛУ	Детекция СЛУ с ICG (n=80)	
	абс.	%
Успешное картирование СЛУ	78	97,5
Односторонняя детекция СЛУ	14	18
Двусторонняя детекция СЛУ	64	82
СЛУ не выявлен	2	2,5

Сигнальными считались лимфатические узлы, которые первыми окрашивались в течение 10 минут. Суммарно у 80 больных обнаружены 176 СЛУ (справа – 90, слева – 83 и 3 в парааортальной области) (медиана – 2,2).

Наиболее частая локализация СЛУ зафиксирована в области бифуркации общей подвздошной артерии - 99/176 (56,2%). Во внутренней подвздошной группе лимфоузлов - 18/176 СЛУ (10,2%), в запирающей группе лимфоузлов - 20/176 СЛУ (11,4%), в наружной подвздошной группе лимфоузлов - 26/176 СЛУ (14,8%), в общей подвздошной группе лимфоузлов - 8/176 СЛУ (4,6%), в пресакральной группе лимфоузлов - 2/176 СЛУ (1,1%), в парааортальной группе лимфоузлов (аорто-кавальная группа) - 3 СЛУ (1,7%).

У трех пациенток с обнаруженными СЛУ в парааортальной группе лимфоузлов выявлены: в первом случае - 4 СЛУ (2 слева (бифуркации общей подвздошной артерии), 1 справа (обтураторная группа) и 1 в аорто-кавальной группе). Во втором случае 3 СЛУ – по одному СЛУ справа и слева в обтураторных группах и один СЛУ в аорто-кавальной группе. В третьем случае обнаружены 2 СЛУ - 1 СЛУ справа в области бифуркации общей подвздошной артерии и один СЛУ в аорто-кавальной группе.

Изолированный СЛУ в парааортальной группе не был выявлен ни в одном из случаев. В одном случае был определен 1 изолированный СЛУ в пресакральной зоне справа. При распределении СЛУ по правой и левой стороне лимфооттока соотношение составило 52% и 48% соответственно (таблица 8).

Таблица 8. Локализация СЛУ при картировании флуоресцентным методом с ICG у 80 больных РШМ

Локализация сигнальных лимфатических узлов	Справа		Слева		Суммарно	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бифуркация общей подвздошной артерии	52	29,54	47	26,7	99	56,25
Внутренние подвздошные	10	5,68	8	4,54	18	10,2
Наружные подвздошные	14	7,95	12	6,8	26	14,77
Общие подвздошные	4	2,27	4	2,27	8	4,54
Запирающие	8	4,54	12	6,81	20	11,36
Пресакральные	1	0,56	1	0,56	2	1,13
Парааортальные	-				3	1,7
Всего СЛУ	-				176	100

Окраска СЛУ во всех случаях отличалась достаточной интенсивностью, равномерностью и затекание препарата в окружающую ткань не происходило. Окрашивание лимфатических протоков происходило равномерно и отличалось четкими границами.

В общем количестве: в основной группе удалено 1840 лимфоузлов (медиана 23,09), в группе сравнения - 1550 лимфоузлов (медиана - 19,3).

Чувствительность, специфичность и точность флуоресцентного метода в картировании сигнального лимфатического узла

У 11 из 80 больных основной группы были выявлены метастазы в тазовых лимфоузлах, что составляет 13,75%. В группе сравнения метастатическое поражение лимфатических узлов обнаружилось в 5 случаях из 80, что составляет 6,25%.

В основной группе метастатическое поражение, выявленное в СЛУ обнаружено у 10 из 80 пациенток (12,5%). В 2 случаях поражение наблюдалось у пациенток, получивших неоадьювантную химиотерапию в связи с клинически установленной стадией IV2. У остальных 8 пациенток метастатическое поражение СЛУ выявлено при IV1 стадии. Лишь у одной из 80 больных выявлен метастаз в лимфоузле, который не являлся сигнальным – (1,25%).

В группе сравнения у 5 больных метастатическое поражение лимфоузлов встречалось при IV1 стадии заболевания.

От общего числа пациенток с ранними стадиями РШМ выявлено метастатическое поражение лимфоузлов у 14 из 147 больных (9,5%).

Важно отметить, что во всех подозрительных на метастатическое поражение лимфоузлах (увеличенных, структурно измененных или инфильтрированных), не являющихся сигнальными, при срочном гистологическом исследовании метастазы не были выявлены.

При анализе гистологических типов опухоли с поражением лимфоузлов в основной группе установлено, что в 8 случаях опухоль представлена плоскоклеточным раком, в 2-х – аденокарциномой и в одном – светлоклеточным раком.

В группе сравнения в 2-х случаях из 5 (40%) опухоль представлена аденокарциномой, в 3-х случаях из 5 (60%) – плоскоклеточным раком.

При анализе локализации метастатически пораженных СЛУ обнаружено, что в 50 % случаев (5/10) метастатическое поражение СЛУ встретилось в области бифуркации общей подвздошной артерии (таблица 9).

Таблица 9. Локализация метастатически пораженных СЛУ у больных РШМ основной группы

Топография окрашивания метастатически пораженных СЛУ	
локализация	кол-во
Общие подвздошные группы	1/10 (10%)
Внутренние подвздошные группы	0/10 (0%)
Наружные подвздошные группы	3/10 (30%)
Бифуркационные группы	5/10 (50%)
Запирательные группы	1/10 (10%)
Парааортальная группа	0/10 (0%)
Пресакральная группа	0/10 (0)
Всего метастатически пораженных СЛУ	10

Данные для анализа оценки диагностической значимости отображены в таблице 10.

Таблица 10. Критерии оценки диагностической значимости при биопсии СЛУ

Оценка	Оценка СЛУ по результатам срочного гистологического исследования	Оценка состояния лимфоузлов, не являющимися СЛУ по результатам окончательного гистологического исследования
Ложноотрицательный случай	СЛУ метастатически не поражен	Поражение лимфоузла, не являющегося сигнальным
Ложноположительный случай	СЛУ метастатически поражен	Лимфоузел метастатически не поражен
Истинно положительный случай	СЛУ метастатически поражен	Метастатическое поражение лимфоузла
Истинно отрицательный случай	СЛУ метастатически не поражен	Лимфоузел метастатически не поражен

Лишь только в одном случае из 80 наблюдений (1,25%) в выявленном СЛУ не было метастатического поражения, тогда как метастаз был обнаружен в лимфоузле, который в данном случае не являлся сигнальным (таблица 11).

Таблица 11. Чувствительность, специфичность и точность биопсии СЛУ в оценке лимфатического статуса

Параметр/кол-во пациентов	Биопсия СЛУ
Всего больных	80
Кол-во истинно положительных случаев (ИП)	0
Кол-во истинно отрицательных случаев (ИО)	69
Кол-во ложноположительных случаев (ЛП)	10
Кол-во ложноотрицательных случаев (ЛО)	1
Чувствительность метода, %	90,90
Специфичность метода, %	87,34
Точность метода, %	86,25

В рисунке 4 отображены показатели диагностической информативности биопсии СЛУ, МРТ и УЗИ в определении статуса лимфоузлов.

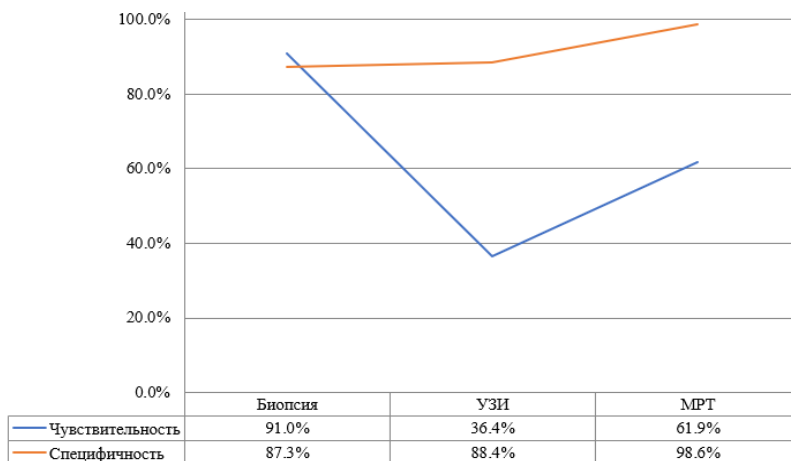


Рисунок 4. Чувствительность и специфичность биопсии СЛУ, УЗИ и МРТ

Данные клинико-морфологических характеристик больных основной группы, у которых СЛУ или лимфоузлы представлялись метастатически пораженными отображены в таблице 12.

Таблица 12. Сопоставление окончательного гистологического исследования метастатически пораженных лимфоузлов в основной группе после картирования СЛУ с ICG

№	Гистологический тип опухоли	Дифференцировка	Клини. стадия TNM	Размеры опухоли	Метастаз в СЛУ/ общее число СЛУ	Билатерально/ унилатерально	Метастаз в неСЛУ/ общее число не СЛУ	Общее число удаленных ЛУ
1	плоскоклеточная	G2	cT1b1N0M0	25 мм	1Mts/2	билатерально	0Mts/28	30
2	плоскоклеточная	G2	cT1b1N1M0	30 мм	1Mts/2	билатерально	0Mts/25	27
3	аденокарцинома	G2	cT1b1N0M0	27 мм	1Mts/2	билатерально	0Mts/29	31
4	плоскоклеточная	G2	cT1b1N1M0	16 мм	1Mts/3	билатерально	0Mts/30	33
5	плоскоклеточная	G2	cT1b2N1M0	42 мм	1Mts/4	билатерально	0Mts/18	22
6	светлоклеточная	G3	cT1b1N0M0	13 мм	<u>0Mts/3</u>	<u>билатерально</u>	<u>1Mts/12</u>	14
7	плоскоклеточная	G3	cT1b2N0M0	42 мм	1Mts/3	билатерально	0Mts/19	22
8	плоскоклеточная	G2	cT1b1N0M0	14 мм	1Mts/3	билатерально	0 Mts/18	21
9	плоскоклеточная	G2	cT1b1N1M0	41 мм	1Mts/3	билатерально	0Mts/33	36
10	плоскоклеточная	G2	cT1b1N0M0	25 мм	1Mts/2	билатерально	0Mts/27	29
11	аденокарцинома	G3	cT1b1N1M0	18 мм	2Mts/2	билатерально	0Mts/28	30

В результате картирования СЛУ методом флуоресценции с применением препарата ICG и срочного гистологического исследования в 6 случаях из 10 (60,0%) произошло изменение стадии заболевания (таблица 13).

Таблица 13. Изменение стадии заболевания в основной группе в зависимости от результатов срочного гистологического исследования СЛУ

Клиническая стадия FIGO, TNM	Клиническая стадия FIGO, TNM после детекции и биопсии СЛУ	Число больных (n=80)	
		абс.	%
IA1(cT1a1N0M0)	IA1(cT1a1pN0M0)	0	0
IA2(cT1a2N0M0)	IA2(cT1a2pN0M0)	0	0
IB1(cT1b1N0M0)	IIIB (cT1b1pN1M0)	5	6,25
IB2(cT1b2N0M0)	IIIB (cT1b2pN1M0)	1	1,25
IIA1(cT2a1N0M0)	IIA1(cT2a1pN0M0)	0	0

У остальных 4 пациенток из 10 с метастатическим поражением СЛУ при T1b1Nx-N1M0 клиническая стадия заболевания не подверглась изменению, т.к. по данным МРТ лимфоузлы были расценены как подозрительные или явно пораженные.

В единственном случае у 58 летней пациентки с ИМТ - 27 кг/м², с отсутствием диагностических вмешательств на шейке матки с размерами опухоли 13x11 мм., по данным окончательного гистологического исследования при отсутствии метастаза в СЛУ, было обнаружено метастатическое поражение лимфоузла, что по данным МРТ было расценено как cT1b1N0M0. Морфотип опухоли был представлен светлоклеточной карциномой. У данной пациентки были обнаружены 3 СЛУ (слева 1 СЛУ бифуркационной группы и 1 СЛУ - внутренней группы, справа – 1 СЛУ бифуркационной группы). В общем было удалено 12 лимфоузлов по 6 с каждой стороны. Из 6 лимфоузлов, удаленных слева, в одном был обнаружен метастаз.

В группе сравнения стадия заболевания подверглась изменению только по данным окончательного гистологического исследования (таблица 14).

Таблица 14. Изменение стадии заболевания в группе сравнения в зависимости от результатов окончательного гистологического исследования

Клиническая стадия FIGO, TNM	Клиническая стадия FIGO, TNM после результата окончательного гистологического исследования	Число больных (n=80)	
		абс.	%
IA1(cT1a1N0M0)	IA1(pT1a1N0M0)	0	0
IA2(cT1a2N0M0)	IA2(pT1a2N0M0)	0	0
IB1(cT1b1N0M0)	IB1(pT1b1N1M0)	5	6,25
IIA1(cT2a1N0M0)	IIA1(pT2a1N0M0)	0	0

Определение объёма хирургического вмешательства в зависимости от состояния сигнальных лимфатических узлов

В основной группе пациенток в каждом отдельном случае объём хирургического лечения решался интраоперационно в зависимости от состояния СЛУ (таблица 15).

Таблица 15. Объем хирургических вмешательств в зависимости от состояния СЛУ в основной группе

Объем хирургических вмешательств	Стадия заболевания по заключению срочного гистологического исследования СЛУ	Число больных (n=80)
Лапароскопическая радикальная нервосберегающая гистерэктомия по С1 типу	IB1-IB2(cT1b1-b2pN0M0)	49
Лапароскопическая радикальная гистерэктомия по С2 типу с подвздошно-тазовой и парааортальной лимфаденэктомией	ШВ-(cT1b1-b2pN1M0)	7
Лапароскопическая радикальная гистерэктомия по В типу	IA1, IA2(cTa1-a2pN0M0)	17
Лапароскопическая радикальная трахелэктомия	IA2, IB1- (cT1a2-b1pN0M0)	4
Лапароскопическая подвздошно-тазовая и парааортальная лимфаденэктомия	ШВ-(cT1b1pN1M0)	3

По данным мировой литературы, в настоящее время вопрос выполнять ли более радикальную операцию при выявлении метастатического поражения лимфоузла или же проводить только подвздошно-тазовую и парааортальную лимфаденэктомию с целью стадирования заболевания, остается открытым.

В наше исследование были включены больные, которым производилась подвздошно-тазовая и парааортальная лимфаденэктомия при наличии метастатического поражения СЛУ, а также больные, перенесшие более радикальную операцию.

При обнаружении метастатического поражения СЛУ в 7 случаях была выполнена лапароскопическая РГЭ с расширенной параметрэктомией по типу С2 с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией.

У двух пациенток РШМ IB2 стадии с частичным клиническим регрессом опухоли после 3-х курсов неoadьювантной химиотерапии, во время запланированной радикальной операции в СЛУ были обнаружены метастазы, в связи с чем объем операции был ограничен стадирующей подвздошно-тазовой и парааортальной лимфаденэктомией.

У одной пациентки с клинически установленной IB1 стадией заболевание с

выраженным коморбидным фоном и ожирением II степени (ИМТ>35 кг/м²) обнаружено метастатическое поражение СЛУ, в связи с чем больной произведена подвздошно-тазовая и парааортальная лимфаденэктомия.

У всех 10 пациенток с выявленными метастазами в СЛУ в остальных удаленных тазовых лимфоузлах метастатическое поражение обнаружено не было. Также не были обнаружены метастатически пораженные парааортальные лимфоузлы.

У 4 молодых пациенток (средний возраст – 31,5 г.), желающих сохранить репродуктивную функцию, с клинически установленной стадией РШМ IA2 (1 пациентка) и IB1 (3 пациентки) при отсутствии метастатического поражения СЛУ выполнена органосохраняющая операция – лапароскопическая радикальная трахелэктомия.

Радикальная гистерэктомия по типу В выполнена у 17 больных РШМ при IA1 стадии с наличием лимфоваскулярной инвазии и при отсутствии данных за метастатическое поражение СЛУ.

Радикальная нервосберегающая гистерэктомия по типу С1 выполнена у 49 пациенток РШМ IA2 стадии с наличием лимфоваскулярной инвазии и IB1-IIA1 стадиях, при отсутствии данных за метастатическое поражение СЛУ.

Лишь у одной из 80 больных выявлено метастатическое поражение лимфоузла, который не являлся сигнальным – (1,25%). Оно зарегистрировано у пациентки со светлоклеточной опухолью шейки матки. По данным МРТ у этой пациентки лимфатические узлы не были увеличены и отсутствовали структурные изменения. У данной пациентки после проведения РГЭ С1 типа с тазовой лимфаденэктомией вторым этапом произведена парааортальная лимфаденэктомия. В дальнейшем больная была направлена на радикальный курс химиолучевой терапии.

В группе сравнения все больные были оперированы в объёме лапароскопической радикальной нервосберегающей гистерэктомии по типу С1.

Вероятные факторы, влияющие на частоту детекции сигнальных лимфатических узлов

В нашем исследовании проанализирована частота детекции СЛУ у больных, ранее перенесших или не перенесших биопсию/конизацию шейки матки. При оценке влияния данного фактора на частоту обнаружения СЛУ не получено статистически достоверных различий. В группе больных с биопсией/конизацией шейки матки СЛУ обнаружены у 40 из 42 (95%), а в группе больных, не перенесших биопсию/конизацию шейки матки у 38 из 38 пациенток (100%) ($p=0,49$).

По данным мировой литературы размеры опухоли шейки матки влияют на частоту обнаружения СЛУ. В нашем исследовании проведен сравнительный анализ данных у пациенток с размерами опухоли до 2 см и 2-4 см. При оценке влияния

размеров опухоли на частоту обнаружения СЛУ у 42/80 больных (52,5%) не получено статистически достоверных различий. В группе больных с размерами опухоли <2 см СЛУ обнаружены у 51 из 53 пациенток (96,2%), тогда как в группе больных с размерами опухоли 2-4 см СЛУ обнаружены у 27 из 27 пациенток (100%), $p=0,547$

При оценке влияния ИМТ на частоту односторонней и двусторонней детекции СЛУ статистически достоверных различий не получено, $p>0,05$. (таблица 16).

Таблица 16. Влияние ИМТ на частоту односторонней и двусторонней детекции СЛУ.

ИМТ (n-количество пациенток)	СЛУ - односторонний		СЛУ- двусторонний		СЛУ не выявлен		P (χ^2)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Норма (18.5-24.9) (n=42)	8	21.4	33	78.5	1	2.3	0,702
Избыток массы тела (25.0-29.9) (n=20)	3	15.0	16	80.0	1	5.0	0,734
Ожирение I степени (n=10)	3	30.0	7	70.0	0	0.0	0,266
Ожирение II степени (n=3)	0	0.0	3	100.0	0	0.0	0,416
Ожирение III степени (n=5)	0	0.0	5	100.0	0	0.0	0,287

ВЫВОДЫ

1. Частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных с ранними стадиями рака шейки матки составила 9.5% (14/147).
2. Применение МРТ органов малого таза с в/в контрастированием для определения статуса регионарных лимфатических узлов обладает наибольшей диагностической информативностью (чувствительность – 69%, специфичность – 98%, точность метода – 96%) по сравнению с УЗИ органов малого таза (чувствительность – 36,4%, специфичность – 88,4% и точность метода – 81,2%).
3. Сигнальные лимфатические узлы определены у 78/80 больных раком шейки матки (97,5%).

Наиболее частая локализация СЛУ зафиксирована в области бифуркации общей подвздошной артерии - 99/176 (56,2%). Во внутренней подвздошной группе лимфоузлов - 18/176 СЛУ (10,2%), в запирательной группе лимфоузлов - 20/176 СЛУ (11,4%), в наружной подвздошной группе лимфоузлов - 26/176 СЛУ (14,8%), в общей подвздошной группе лимфоузлов - 8/176 СЛУ (4,6%), в пресакральной группе лимфоузлов - 2/176 СЛУ (1,1%), в парааортальной группе лимфоузлов (аорто-кавальная группа) - 3 СЛУ (1,7%).

4. Показатели диагностической информативности биопсии сигнального лимфатического узла для интраоперационного определения статуса регионарных лимфатических узлов составили: чувствительность – 91%, специфичность – 87%, точность метода – 86%, частота ложноотрицательных результатов – 1,25%.
5. Определение и биопсия сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки привели к увеличению стадии заболевания в 6 (7,5%) случаях.
6. Частота определения сигнальных лимфатических узлов не зависела от размера опухоли ($p=0,55$), избыточной массы тела ($p>0,05$) и диагностических вмешательств на шейке матки ($p=0,49$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Флуоресцентный метод с использованием препарата индоцианина зеленого позволяет произвести топическую диагностику сигнальных лимфатических узлов, интраоперационно стадировать заболевание, изменить объем запланированной операции и индивидуализировать дальнейшую тактику ведения больных раком шейки матки ранних стадий.

Картирование сигнальных лимфатических узлов также рекомендуется больным раком шейки матки, ранее перенесшим конизацию/биопсию шейки матки, с размерами опухоли 2-4 см и ожирением I-III степени.

После инъекций препарата индоцианина зеленого в строму шейки матки оптимальным временем для визуализации сигнальных лимфоузлов является 10 ± 2 мин.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1 - Берлев, И. В. Возможности детекции сигнальных лимфатических узлов при раке эндометрия радиоизотопным и флуоресцентным (ICG) методами / И. В. Берлев, Е. А. Ульрих, З. Н. Ибрагимов, **Г. Б. Мкртчян** и др./ Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 304-308.
- 2 - Берлев, И. В. Дозоинтенсивная неоадьювантная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки: опыт и перспективы / И.В. Берлев, Н.Э. Бондарев, А.Ф. Урманчеева, **Г.Б. Мкртчян** / Вопросы онкологии – 2017 / Т.63, № -4 / С. 614-621
- 3 - **Мкртчян Г.Б.** Опыт применения флуоресцентного метода для картирования сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки/ **Г.Б. Мкртчян.**, И.В. Берлев, Ю.Н. Трифанов., Е.Н. Козлова и др./ Опухол Женской репродуктивной системы – 2018. - Т. 14, № 4. - С. 43-49
- 4 - **Мкртчян Г. Б.** Эффективность флуоресцентного метода с использованием индоцианин зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки/ / **Г.Б. Мкртчян.**, И.В. Берлев, З. Н. Ибрагимов, Ю.Н., Трифанов и др./Доктор.ру Гинекология и Эндокринология - 2018. -, № 4(146). / С. 41-45

Выражаю глубокую признательность и благодарность руководителю диссертационной работы заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, профессору Игорю Викторовичу Берлеву за постоянное внимание и содействие при выполнении работы.

Выражаю благодарность сотрудникам ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», в особенности сотрудникам онкогинекологического отделения за помощь и поддержку при выполнении диссертационной работы.