

Перспективы морфологического ультрастадирования в онкогинекологии

Г. А. Хакимов^{1,2}, Г. Г. Хакимова^{1,2}, С. А. Сабирова^{1,2}, Х. И. Мамаджанов¹, Ш. И. Эркинова³

¹ Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

² Кафедра детской онкологии, паллиативной помощи Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Республика Узбекистан

³ Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Состояние лимфатических узлов является важным прогностическим фактором и критерием для проведения адьювантной терапии при злокачественных новообразованиях (ЗНО). В то время как обнаружение микрометастазов с помощью методов ультрастадирования коррелирует с прогнозом при ряде ЗНО и является частью стандартного лечения пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, в случае рака шейки матки и рака эндометрия остаются противоречия. В случаях таких нозологий, как рак матки, рак молочной железы и рак толстой кишки, это остается предметом дискуссий. Целью данного обзора является значимость ультрастадирования сторожевого лимфатического узла (СЛУ) при оценке выбора тактики лечения и снижении риска локорегионального рецидива.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультрастадирование, иммуногистохимия, рак шейки матки, гематоксилин эозин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects of morphological ultra-staging in gynecological oncology

G. A. Khakimov^{1,2}, G. G. Khakimova^{1,2}, S. A. Sabirova^{1,2}, H. I. Mamadjanov¹, S. I. Erkinova³

¹ Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Department of Pediatric Oncology, Palliative Care, Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³ Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

SUMMARY

The condition of the lymph nodes is a mandatory prognostic sign and criterion for adjuvant therapy for malignant neoplasms (MN). While micrometastases have been found to correlate with prognosis in a number of cancers using ultrastaging techniques and are part of the standard treatment for patients with hematologic malignancies, controversy remains in the case of cervical cancer and endometrium cancer. The purpose of this review is the novelty of sentinel lymph node (SLN) ultrastaging in guiding treatment decisions and reducing the risk of regional recurrence.

KEYWORDS: ultrastaging; immunohistochemistry; cervical cancer; hematoxylin eosin.

CONFLICT OF INTERESTS. Authors declare no conflict of interests.

Введение

В 1990-х гг. было показано, что чувствительные иммуногистохимические и молекулярные методы позволяют более точно определять стадию заболевания, выявляя микрометастазы в лимфатических узлах. В конце 1990-х была внедрена биопсия сторожевых лимфатических узлов (СЛУ), которая значительно повлияла на принятие решений о назначении адьювантного лечения. В пилотном исследовании с участием 600 пациентов с меланомой Joseph E. и соавт. оценили эффективность гематоксилином и эозином (Н&Е), серийных срезов, иммуногистохимии (ИГХ) и молекулярного метода с полимеразной цепной реакцией с обратной транскриптазой (ПЦР-ОТ) в выявлении метастазов в лимфатических узлах. Рутинная гистология (Н&Е) выявила 73,8% метастазов, серийные срезы – 7,8%, ИГХ – 18,4%. Исследование подтвердило значимость биопсии сторожевого лимфатического узла

как альтернативы лимфаденэктомии при меланоме, раке молочной железы, вульвы и толстой кишки [1]. Цель данного обзора – оценка значимости ультрастадирования при раке матки и его возможных терапевтических последствий.

Рак шейки матки

Метастазы в лимфатические узлы являются одним из ключевых прогностических факторов раннего рака шейки матки (IA1–IB1 по FIGO 2018) [2]. Установлена корреляция между характеристиками опухоли, поражением параметрия и вовлечением лимфатических узлов. Бельгийская группа по онкогинекологии предложила стандарт ультрастадирования СЛУ, включающий многослойное исследование узлов с окраской Н&Е и, при необходимости, иммуногистохимическое исследование с панцитокератином [3]. Метод Cibula D. и др. предполагает более детальное исследование узлов,

включая серийное секционирование с 2-мм интервалом и многократное ИГХ-исследование [4]. Однако клиническая значимость выявленных микрометастазов при ранних стадиях (IA1–IB1) остается неясной. В ретроспективном исследовании (2017–2021) у 18,7% пациенток с ранними стадиями заболевания были выявлены метастазы, но их влияние на общую выживаемость и риск рецидива требует дальнейшего изучения [5]. На более поздних стадиях (IB2–IIIС1) тактика лечения определяется наличием макрометастазов. Ретроспективный анализ 31 пациентки с раком шейки матки (стадии IA–IIA, IIIС) в исследовании Burghardt E. и др. (2017–2021) выявил метастазы в лимфатических узлах у 18,7% пациенток, рецидив в 12,9% случаев, при этом в 50% случаев рецидив локализовался во влагалище, а в 50% – в отдаленных органах. Установлена положительная корреляция между поражением параметральных и тазовых лимфоузлов ($p=0,038$). Чувствительность, прогностическая ценность отрицательного результата и точность ультразвукового исследования параметральных лимфоузлов в прогнозировании тазовых метастазов составили 16,7, 83,3 и 83,9% соответственно. Низкая частота поражения параметрия может быть связана с высокой долей пациенток с опухолями <2 см (54,8%). Несмотря на активное изучение ультразвукового исследования при раке шейки матки, эндометрия и вульвы, данных о значении микрометастазов и изолированных опухолевых клеток для прогноза и тактики лечения пока недостаточно [7]. Патоморфологический анализ гигантских срезов радикальной гистерэктомии выявил возможные метастазы параметральных лимфоузлов, описанные как «непрерывное сосудистое параметрическое поражение». Benedetti-Panici и др. обнаружили поражение в 12% случаев (IB–IIA), Winter и др. – у 8,9% (IB) и 10% (IIA) при отрицательных тазовых узлах [8]. Методика выявления сторожевых лимфоузлов (СЛУ) активно применяется при раке шейки матки. В исследовании 48 пациенток учитывали возраст, наблюдение, размер опухоли, лимфоинвазию, статус, локализацию и размер метастазов. Все СЛУ разрезались на 2 мм, отрицательные подвергались ультразвуковому исследованию (5 интервалов по 40 мкм [1 Н&Е + 2 неокрашенных стекла]); при отрицательных Н&Е применяли иммуногистохимию на цитокератин. Метастазы в СЛУ выявлены у 15 (31%) пациенток (1–5 узлов, размер от 1 клетки до 27 мм). У 12 пациенток метастазы обнаружены рутинно (23 СЛУ), у 3 – только при ультразвуковом исследовании (2 случая – на широких интервалах Н&Е, 1 – исключительно иммуногистохимией). У 3 из 15 пациенток поражены и не-СЛУ. У 33 (69%) пациенток СЛУ был отрицательным, но у 1 выявлен пораженный не-СЛУ (ложноотрицательный результат – 6,25%). Таким образом, отрицательный СЛУ предсказывает отсутствие метастазов в не-СЛУ, но при положительном СЛУ поражение не-СЛУ возможно [9]. Иммуногистохимический анализ парацервикальной лимфоваскулярной ткани показал метастазы в 2,4% случаев при отсутствии поражения тазовых узлов [10]. Прогностическое значение ультразвукового исследования СЛУ уточняется в проспективных исследованиях SENTICOL III и SENTIX, результаты которых ожидаются в 2025 г. В SENTICOL (2020) установлено, что при опухолях <20 мм (по МРТ) и отрицательном СЛУ поражение параметрия составило лишь 0,9%,

подтверждая целесообразность двухэтапного отбора пациенток для радикальной/нерадикальной гистерэктомии [11].

Свежие данные Bizzarri N. и др. (2023) [12] показывают, что поражение параметрия наблюдалось у пациенток с опухолями >20 мм и метастатическими СЛУ. При низком риске (плоскоклеточный рак <20 мм, отрицательные тазовые узлы по МРТ) вероятность метастазов крайне низка [13]. Таким образом, SENTICOL подтвердил тесную связь между поражением параметрия и метастазами в СЛУ после ультразвукового исследования. SENTIX может определить пороговый размер микрометастазов (>500 мкм) для прогноза, что позволит патологоанатомам оптимизировать протоколы ультразвукового исследования. Дальнейшие исследования необходимы для оценки роли параметрального ультразвукового исследования не только при раннем, но и при местно-распространенном раке шейки матки, а также для выяснения, может ли параметрий рассматриваться как «сторожевой» лимфатический узел.

Рак эндометрия

Биопсия СЛУ недавно вошла в международные рекомендации по лечению рака эндометрия, однако единых стандартов ультразвукового исследования пока не существует [14]. В метаанализе 2021 г. (15 исследований, $n=2259$) сравнивались методы окрашивания Н&Е и иммуногистохимии (ИГХ) при различной макроскопической нарезке (поперечной/продольной), количестве стекол и интервалах срезов. Положительный СЛУ выявлен у 14% пациентов, причем в 37% случаев только с помощью ультразвукового исследования, что подтверждает его ценность. Поперечная нарезка оказалась более чувствительной (53% против 33%) и предпочтительна для выявления метастазов [15]. Исследование Y. Todo и др. оценило клиническое значение ИОК/микрометастазов (ММ) в регионарных лимфоузлах при раке эндометрия FIGO I–II стадий ($n=61$). У 9 (14,8%) пациенток обнаружены ИОК/ММ, значимо связанные с глубокой инвазией миометрия ($p=0,028$) и являвшиеся независимым фактором риска внетазового рецидива ($HR=17,9$; 95% ДИ 1,4–232,2). В группе ИОК/ММ 8-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 71,4% против 91,9%, безрецидивная (БРВ) – 55,6% против 84,0%, но различия статистически незначимы ($p=0,074$ и $p=0,066$ соответственно) [16]. По данным JGC (Journal of gynecological cancer) ($n=508$), при ультразвуковом исследовании с ИГХ выявлено 4,5% микрометастазов, что подтверждает его необходимость при любой степени миоинвазии [17]. Объединенный анализ 7 исследований показал, что частота макрометастазов при Н&Е варьировала от 8 до 22% [18–22]. Однако при раке шейки матки Н&Е оказался недостаточным для выявления микрометастазов, что делает его недостаточным и для стадирования рака эндометрия. Комбинация Н&Е и ИГХ использовалась в 2 исследованиях [23, 24], а в 6 параллельных работах (2005–2008) применялись Н&Е, серийные срезы и ИГХ [25–30]. В исследовании Ballester и др. ($n=46$) у 10 пациенток выявлены метастазы, из них 3 – макрометастазы, 7 – микрометастазы. Н&Е выявил 6 случаев, а серийные срезы и ИГХ – еще 4 [29].

Cote R. J. и др. показали, что Н&Е и ИГХ недостаточны для выявления микрометастазов. При раке шейки матки частота макрометастазов варьировала от 5,1 до 36,3% (среднее –

25,8%), микрометастазов – от 0 до 47,4% (среднее – 28,3%). При раке эндометрия макрометастазы встречались в 0–22% случаев, микрометастазы – в 0–15% (среднее – 5,8%) [1]. Крупнейший анализ 2000-х подтвердил, что Н&Е и ИГХ недостаточны для выявления микрометастазов. При использовании серийных срезов частота макрометастазов при раке шейки матки составила 7,1–36,3% (среднее – 25,8%), микрометастазов – 0–47,4% (среднее – 28,3%). Для рака эндометрия частота макрометастазов варьировала от 0 до 22%, микрометастазов – от 0 до 15% (среднее – 5,8%) [1].

Таким образом, при раке матки лучшим методом выявления микрометастазов остается комбинация Н&Е, серийных срезов и ИГХ. Хотя связь между микрометастазами и риском рецидива доказана, их значение для показаний к адьювантной терапии остается неясным.

Заключение

Использование стандартизированного алгоритма исследования сторожевых лимфатических узлов с ультрастадированием позволяет определить вовлеченность лимфатических узлов в процесс метастазирования в группе пациенток с предположительно низким риском локорегионального рецидива и требует дальнейшего изучения, поскольку в некоторых случаях были отмечены рецидивы.

Список литературы / References

1. Bézu C., Coutant C., Ballester M. et al. Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* 2010; 29: 5. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-5>
2. Frumovitz M., Sun C. C., Schmeler K. M., Deavers M. T., dos Reis R., Levenback C. F., Ramirez P. T. Parametrial Involvement in Radical Hysterectomy Specimens for Women with Early-Stage Cervical Cancer. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114: 93–99. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ab474d
3. Li C., Yang S., Hua K. Nomogram Predicting Parametrial Involvement Based on the Radical Hysterectomy Specimens in the Early-Stage Cervical Cancer. *Front. Surg.* 2021; 8: 759026. DOI: 10.3389/fsurg.2021.759026
4. Wright J. D., Grigsby P. W., Brooks R., Powell M. A., Gibb R. K., Gao F., Rader J. S., Mutch D. G. Utility of parametrectomy for early-stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer.* 2007; 110: 1281–1286. DOI: 10.1002/cncr.22899
5. Colpaert C., Jacomen G., Van de Vijver K., Baldewijns M., Van Rompuy A. S., Bourgain C., Noë J. C. Belgian Working Group for Gynecological Pathology. Ultrastaging of sentinel lymph nodes in gynecological cancer: Repeating the story of breast cancer? Letter to the editor, Reply to Cibula D, McCluggage W.G. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: Current limitations and unanswered questions. *Gynecol. Oncol.* 2019; 152: 202–7.
6. Cibula D., McCluggage W.G. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: current limitations and unanswered questions. *Gynecol. Oncol.* 2019; 152: 202–207.
7. Cibula D., Abu-Rustum N.R., Dusek L. et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012; 124: 496–501.
8. Winter R., Haas J., Reich O., Koemetter R., Tamussino K., Lahousen M., Petru E., Pickel H. Parametrial Spread of Cervical Cancer in Patients with Negative Pelvic Lymph Nodes. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 252–257. DOI: 10.1006/gyno.2001.6495

9. Euscher, Elizabeth D., Malpica, Anais, Atkinson, Edward Neely, Levenback, Charles F., Frumovitz, Michael, Deavers, Michael T. Ultrastaging Improves Detection of Metastases in Sentinel Lymph Nodes of Uterine Cervix Squamous Cell Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2008; 32 (9): 1336–1343. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31816ecfe4
10. Lührs O., Ekdahl L., Geppert B., Lönnerfors C., Persson J. Resection of the upper paracervical lymphovascular tissue should be an integral part of a pelvic sentinel lymph node algorithm in early-stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021; 163: 289–293. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.08.031
11. Balaya V., Bresset A., Guani B., Benoit L., Magaud L., Bonsang-Kitzis H., Ngo C., Mathevet P., Lécuru F. SENTICOL group pre-operative surgical algorithm: Sentinel lymph node biopsy as predictor of parametrial involvement in early-stage cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020; 30: 1317–1325. Doi: 10.1136/ijgc-2020-001586
12. Bizzarri N., Arciuolo D., Certelli C., Pedone Anchora L., Gallotta V., Teodorico E., Carbone M. V., Piemattei A., Fanfani F., Fagotti A., Ferrandina G., Zannoni G. F., Scambia G., Querleu D. Ultrastaging of the Parametrium in Cervical Cancer: A Clinicopathological Study. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (4): 1099. DOI: 10.3390/cancers15041099
13. Ferrandina G., Anchora L. P., Gallotta V., Fagotti A., Vizza E., Chiantera V., DE Iaco P., Ercoli A., Corrado G., Bottoni C. et al. Can We Define the Risk of Lymph Node Metastasis in Early-Stage Cervical Cancer Patients? A Large-Scale, Retrospective Study. *Ann. Surg. Oncol.* 2017; 24: 2311–2318. DOI: 10.1245/s10434-017-5917-0
14. Bodurtha Smith A. J., Fader A. N., Tanner E. J. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216 (5): 459–476.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.11.1033
15. Burg L. C., Hengeveld E. M., in 't Hou J. et al. Ultrastaging methods of sentinel lymph nodes in endometrial cancer – a systematic review. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2021; 31: 744–753.
16. Todo Y., Kato H., Okamoto K., Minobe S., Yamashiro K., Sakuragi N. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2015; 27 (1): 23–28.
17. Kim C. H., Soslow R. A., Park K. J., Barber E. L., Khoury-Collado F., Barlin J. N., Sonoda Y., Hensley M. L., Barakat R. R., Abu-Rustum N. R. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2013 Jun; 23 (5): 964–70. DOI: 10.1097/JG.C.0b013e3182954da8
18. Halub Z. et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2004; 10 (10): 587–91.
19. Raspagliesi F. et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2004; 191 (2): 435–439.
20. Alfgassen C. et al. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecologic oncology.* 2007; 105 (2): 457–461.
21. Frumovitz M. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecologic oncology.* 2007; 104 (1): 100–103.
22. Li B. et al. A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bulletin du Cancer.* 2007; 94 (1): 10001–10004.
23. Niikura H. et al. Detection of micrometastases in the sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology.* 2007; 105 (3): 683–686.
24. Pelosi E. et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early-stage endometrial cancer. *Nuclear medicine communications.* 2003; 24 (9): 971–975.
25. Delpach Y. et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Annals of oncology.* 2007; 18 (11): 1799–1803.
26. Maccauro M. et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of 99m Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2005; 32: 569–574.
27. Delaloye J. F. et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology.* 2007; 106 (1): 89–93.
28. Lopes L. A. F. et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2007; 17 (5): 1113–7.
29. Ballester M. et al. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2008; 15: 1523–1529.
30. Bats A. S. et al. Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer? Data from 43 patients. *Journal of surgical oncology.* 2008; 97 (2): 141–145.

Статья поступила / Received 17.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 28.02.2025
Принята в печать / Accepted 05.03.2025

Сведения об авторах

Хакимов Голиб Абдуллоевич, д.м.н., проф., директор¹, зав. кафедрой².
E-mail: golib_khakimov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-8377-9601
Хакимова Гулноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры², онколог-химиотерапевт¹. E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: org/0000-0002-4970-5429
Сабирова Салтанат Абдуллаевна, онколог-гинеколог¹. E-mail: sagusha89@mail.ru. ORCID: 0009-0003-4300-6387
Мамаджанов Хасан Икрамович, онколог-гинеколог¹.
E-mail: hasanmamajanov03@gmail.com ORCID: 0000-0002-2329-6989
Эркинова Ширинна Искандаровна, студентка³. E-mail: sirinerlinova@gmail.com. ORCID: 0009-0001-7904-6989

¹ Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан
² Кафедра детской онкологии, паллиативной помощи Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Республика Узбекистан
³ Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

Автор для переписки: Хакимова Гулноз Голибовна. E-mail: hgg_doc@mail.ru

About authors

Khakimov Golib A., DM Sci (habil.), professor, director¹, head of Dept².
E-mail: golib_khakimov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-8377-9601
Khakimova Gulnoz G., PhD Med, associate professor at Dept², medical oncologist¹. E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429
Sabirova Salfanat A. oncologist gynecologist¹. E-mail: sagusha89@mail.ru. ORCID: 0009-0003-4300-6387
Mamadjanov Khasan I. oncologist gynecologist¹.
E-mail: hasanmamajanov03@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2329-6989
Erkinova Shirina I., a student³. E-mail: sirinerlinova@gmail.com. ORCID: 0009-0001-7904-6989

¹ Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan
² Department of Pediatric Oncology, Palliative Care, Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan
³ Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: Khakimova Gulnoz G. E-mail: hgg_doc@mail.ru

Для цитирования: Хакимов Г.А., Хакимова Г.Г., Сабирова С.А., Мамаджанов Х.И., Эркинова Ш.И. Перспективы морфологического ультрастадирования в онкогинекологии. *Медицинский алфавит.* 2025; (11): 65–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-65-67>

For citation: Khakimov G. A., Khakimova G. G., Sabirova S. A., Mamadjanov H. I., Erkinova S. I. Prospects of morphological ultra-staging in gynecological oncology. *Medical alphabet.* 2025; (11): 65–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-65-67>