

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИБРАГИМОВ

Заур Намиг оглы

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО МЕТОДА В
ДЕТЕКЦИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ**

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Берлев Игорь Викторович

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Эпидемиология, заболеваемость, смертность, выживаемость, факторы риска рака эндометрия	12
1.2 Патогенез рака эндометрия.....	14
1.3 Диагностика и клиническое стадирование рака эндометрия	15
1.4 История развития детекции сигнальных лимфатических узлов	24
1.5 Химические и физические свойства индоцианина зеленого	29
1.6 Применение индоцианина зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов.....	32
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1 Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование	45
2.2 Методы клинического стадирования.....	51
2.3 Хирургическое лечение больных раком эндометрия с детекцией сигнальных лимфатических узлов	53
2.4 Протокол визуализации лимфатических узлов препаратом индоцианин зеленый.....	56
2.5 Протокол визуализации лимфатических узлов Радиофармпрепаратом.....	59
2.6 Протоколы патоморфологического исследования сигнальных лимфатических узлов.....	61
2.7 Статистическая обработка данных	62
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1 Чувствительность и специфичность методов лучевой диагностики в определении регионарного метастазирования у больных раком эндометрия.....	62
3.2 Изучение анатомо-топографических особенностей	

сигнальных лимфатических узлов при детекции красителем индоцианин зеленый и радиофармпрепаратом у больных раком эндометрия.....	68
3.3 Оценка эффективности метода детекции сигнальных лимфатических узлов при помощи индоцианина зеленого	74
3.4 Гистологическое исследование (ультрастадирование) сигнальных лимфатических узлов.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы исследования

Рак эндометрия (РЭ) находится на первом месте в структуре онкогинекологических заболеваний в мире. Среди всех онкологических заболеваний у женщин РЭ составляет порядка 7-8% [10]. В 2017 г. в России было зарегистрировано 24 422 новых случаев РЭ.

Стадирование заболевания и до настоящего времени остается главным предиктором к рациональной лечебной тактике. До 1988 года, согласно рекомендациям FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics), стадия РЭ определялась клинически. При определении стадии заболевания учитывались результаты диагностического выскабливания полости матки и данные физикального исследования. Было установлено, что у 30% больных определялась ошибочная стадия. Эти результаты, а также более точное определение морфологического строения РЭ позволили FIGO в 1988 г. рекомендовать определение стадии РЭ по результатам хирургического вмешательства. По рекомендациям FIGO, объем хирургического лечения при РЭ определяется наличием инвазии опухоли в миометрий, в цервикальный канал, выявлением опухолевых клеток в смывах с париетальной и висцеральной брюшины, в тазовых и парааортальных лимфатических узлах (ЛУ) [145]. Существует несколько методик оценки состояния регионарных ЛУ при РЭ до операции.

Компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) становятся все более доступными методами лучевой диагностики. Однако, из-за относительно низкой чувствительности лучевых методов, патоморфологическая оценка остается наиболее точным методом установления изменений в лимфатических коллекторах. Наиболее важной является возможность непосредственной визуализации и оценки состояния ЛУ в ходе хирургического вмешательства с целью выявления лимфогенного метастазирования [123]. Однако профилактическая лимфаденэктомия себя не оправдала, поскольку данная

методика показала улучшение выживаемости только в группах пациентов, в которых были выявлены метастатически измененные ЛУ [60]. Более чем у 80% пациентов РЭ, с выполненной лимфаденэктомией, метастатическое поражение ЛУ при гистологическом исследовании не подтверждается, из чего следует, что этим пациенткам объем хирургического вмешательства расширялся неоправданно. Таким образом, сохраняется необходимость в менее инвазивном и более точном методе стадирования.

Исходя из вышеизложенного концепция выявления сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) приобретает широкое признание и используется при многих локализациях злокачественных опухолей, и входит в стандарты хирургического лечения [105]. В наши дни биопсия СЛУ является одним из базовых методов выявления поражённых регионарных ЛУ и рекомендуется NCCN, ESMO в качестве стандартного метода при определении стадии РЭ. Впервые термин «сигнальный» применительно к ЛУ был использован L.R. Braithwaite в 1923 году [91]. Понятие СЛУ в современной интерпретации впервые было использовано E.A. Gould et al. у 8 пациентов с опухолями парашитовидной железы [69]. Наличие метастаза в СЛУ по данным интраоперационного гистологического исследования позволяло определять необходимость выполнения расширенной лимфодиссекции шеи.

СЛУ – это лимфатический узел, к которому в зависимости от анатомических особенностей лимфатической системы осуществляется отток лимфы от органа, и при поражении органа опухолью, СЛУ является первым барьером на пути распространения злокачественных клеток. Предполагается, что, если в СЛУ не выявлены метастатические изменения, то все остальные регионарные ЛУ тоже интактны. В связи с этим D.L. Morton et al. [150] начали исследования, направленные на разработку специального красителя для интраоперационной визуализации СЛУ.

Одним из этапов в развитии концепции СЛУ стало исследование J.C. Alex, D.N. Krag (1993), которые использовали радиоактивный лимфотропный коллоид, способный проникать через стенки лимфатических капилляров. Однако работа с

радиоактивным красителем имеет массу недостатков, и это, прежде всего, меры безопасности, которые должны строго соблюдаться при работе с таким типом препарата.

Первые работы по картированию СЛУ малого таза описывают использование достаточно простого красителя – метиленового синего [151]. В работе Z. Holub et al. производили инъекцию красителя blue-V субсерозно в миометрий у 13 и субсерозно в шейку у 12 из 25 пациенток больных РЭ. Окрашивание СЛУ составило 62% при введении в миометрий и 83% при введении в шейку матки. Несмотря на то, что статистически значимых различий между группами не было достигнуто, метод введения красителя в шейку матки был признан наиболее адекватным [73].

Дальнейшие исследования показали, что более эффективным стало применение красителя Лимфазурин. Стоит отметить множество подходов к методике детекции СЛУ. И до настоящего времени нет окончательного решения по выбору оптимального красителя.

Дальнейшие исследования, проводившиеся в Европе, основывались на разнообразных методиках введения красителя и на использовании различных типов красителей для определения СЛУ. В частности, внедрение органического красителя Индоцианина зеленого (ICG) в медицинскую практику обусловлено его химической устойчивостью и флотабильностью [14]. Кроме того, благодаря поглощению и флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне (ИК-диапазоне), Индоцианин зеленый благодаря диапазону длины волн 600-1 200 нм, является оптимальным для маркирования тканей, так как препарат имеет низкую собственную флуоресценцию. Это приводит к уменьшению фонового сигнала и, следовательно, к увеличению чувствительности регистрации флуоресцентного маркера. Следует отметить, что препарат обладает низкой токсичностью и достаточно быстро выводится из организма (ICG выводится из плазмы почти исключительно паренхиматозными клетками печени и выделяется полностью в желчь) [93]. Многообразие подходов сохраняется при решении вопроса о целесообразности использования радионуклидной визуализации СЛУ.

С одной стороны, имеются современные работы, описывающие высокую чувствительность метода для билатерального окрашивания СЛУ. С другой стороны, отказ от радионуклидной визуализации позволяет использовать ICG в детекции СЛУ, что существенно упрощает процедуру и делает ее доступной для учреждений, не имеющих радиоизотопных лабораторий.

Удаленные «сторожевые» ЛУ, как правило, исследуют после фиксации. Использование свежемороженых срезов может сопровождаться ложноотрицательными результатами, по мнению некоторых исследователей. Послеоперационное исследование СЛУ осуществляется по стандартным методикам, таким как окраска препаратов гематоксилином и эозином, а так же ИГХ исследования дополнительных срезов СЛУ. В ряде лабораторий разработаны протоколы ультрастадирования для максимизации вероятности обнаружения микрометастазов в СЛУ путем увеличения количества серийных ступенчатых срезов, а также использованием иммуногистохимического исследования (ИГХ) [43, 94]. Детекция СЛУ является на сегодняшний день актуальной проблемой в онкологии. Работы по изучению СЛУ при РЭ малочисленны и разноречивы по результатам различных исследователей, что требует дальнейшего изучения. Таким образом, рост интереса к флуоресцентному красителю ICG за последние годы связан с его уникальной трассирующей способностью и высокими лимфотропными качествами. При этом изучение эффективности ICG в детекции СЛУ у больных РЭ в проспективных исследованиях в России на сегодняшний момент нет.

Цель исследования

Оценить эффективность флуоресцентного метода с применением индоцианина зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку частоты картирования сигнальных лимфатических узлов при использовании флуоресцентной и радионуклидной метки у больных раком эндометрия.
2. Изучить топографию сигнальных лимфатических узлов выявленных с использованием индоцианина зеленого и радиофармпрепарата при выполнении хирургического лечения у больных раком эндометрия.
3. Определить частоту метастазирования в сигнальных лимфатических узлах при картировании флуоресцентным методом с использованием индоцианина зеленого у больных раком эндометрия.
4. Оценить чувствительность, специфичность и безопасность флуоресцентного метода с использованием индоцианина зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия.

Новизна исследования

1. Впервые в отечественной практике обоснована эффективность применения препарата индоцианина зеленого для выявления сигнальных лимфатических узлов при хирургическом лечении больных раком эндометрия с I стадией заболевания.
 2. Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность методики интраоперационной детекции сигнальных лимфатических узлов препаратом индоцианин зеленый у больных раком эндометрия при выполнении видеоэндоскопического хирургического вмешательства.
- Установлено, что флуоресцентный метод с использованием индоцианина зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов позволяет улучшить результаты хирургического стадирования и индивидуализировать комплексное лечение больных раком эндометрия I стадией.

Практическое значение исследования

Выявление, биопсия и морфологическое исследование сигнальных лимфатических узлов при раке эндометрия, с помощью препарата индоцианин зеленый, способствуют точной оценке состояния регионарных лимфатических коллекторов, корректному определению стадии заболевания, а также индивидуализации объема хирургического лечения, и что может быть использовано в практическом здравоохранении при планировании лечения и позволит повысить показатели общей выживаемости больных раком эндометрия.

Методология и методы исследования

В исследование вошли 100 больных с морфологически верифицированным РЭ с клинически установленными стадиями T1a-1bNxM0, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с сентября 2015 года по сентябрь 2017 года. Вся выборка пациенток была разделена на 3 группы относительно риска метастазирования первичной опухоли в регионарные ЛУ. В группу высокого риска вошли пациенты с агрессивным гистологическим типом опухоли (серозная, светлоклеточная), низкой дифференцировкой опухоли, большими размерами и глубокой инвазией опухоли в миометрий. С промежуточным риском считали пациенток, у которых наблюдался эндометриоидный тип опухоли с умеренной дифференцировкой, а также с расположением опухоли в верхней трети полости матки и глубокой инвазией в миометрий. Пациентки, входящие в группу низкого риска, имели высокую или умеренную дифференцировку опухоли без признаков инвазии в миометрий. Всем 100 больным, вошедшим в исследование, выполнялось хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками и полной подвздошно-тазовой лимфодиссекцией. Наличие серозной формы РЭ у 6-ти больных, а также низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы с глубокой миометральной инвазией у 1-й пациентки, явилось показанием к расширению объема хирургического лечения до оментэктомии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение флуоресцентного метода с использованием препарата индоцианина зеленого позволяет улучшить результаты хирургического стадирования у больных раком эндометрия I стадией заболевания.

2. Наиболее частой локализацией СЛУ при использовании флуоресцентного метода является область бифуркации общей подвздошной артерии.

3. Детекция СЛУ с использованием красителя индоцианин зеленый является высокоэффективной и безопасной методикой в лечении больных раком эндометрия I стадией заболевания при выполнении видеоэндоскопического хирургического вмешательства.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации представлены на VIII Всероссийском съезде онкологов (Санкт-Петербург, 11-13 сентября 2015 г.); 8-ой Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 21 марта 2015 г.); 3-ем Петербургском международном онкологическом форуме (Санкт-Петербург, 23 июня 2017 г.); I Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва 15 февраля 2017г); II Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва 16 февраля 2018г).

По теме диссертации опубликовано 5 работ в научных журналах, из них 3 статьи входит в перечень рецензируемых научных журналов и изданий

Личный вклад автора

Соискатель самостоятельно изучил и провел анализ литературных данных по теме диссертации. Принимал непосредственное участие в выполнении

интраоперационных и радиометрических исследований у всех больных, вошедших в данное исследование. Автором была выполнена статистическая обработка материала, анализ и обобщение полученных данных и интерпретация полученных результатов. Соискатель принимал участие в хирургических вмешательствах в исследуемой группе больных, создал и оформил электронную базу, а также подготовил научные публикации по теме диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 110 страницах, включает в себя введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий в себя 164 источников, из них 11 отечественных и 153 зарубежных изданий. В исследовании содержится 27 таблиц, иллюстрирована 23 рисунками.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, заболеваемость, смертность, выживаемость, факторы риска рака эндометрия

Рак эндометрия на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных злокачественных онкологических заболеваний женских половых органов. Он занимает первое место в структуре онкогинекологических заболеваний в мире, в структуре всех онкологических заболеваний женщин РЭ составляет порядка 7-8% [10]. При этом по данным Международного агентства по исследованию рака (МАИР; International Agency for Research on Cancer), в 2012 г. в мире было диагностировано 14,2 миллиона случаев онкологических заболеваний [33], а общее число больных злокачественными новообразованиями достигло 32,6 миллиона [13]. Согласно последнему изданию МАИР «Рак на 5 континентах» по уровню заболеваемости населения РЭ некоторых стран (средние показатели за период 2003-2007 гг.) Россия (Санкт-Петербург) занимает среднюю позицию между Финляндией и Эстонией (рисунок 1) [34].

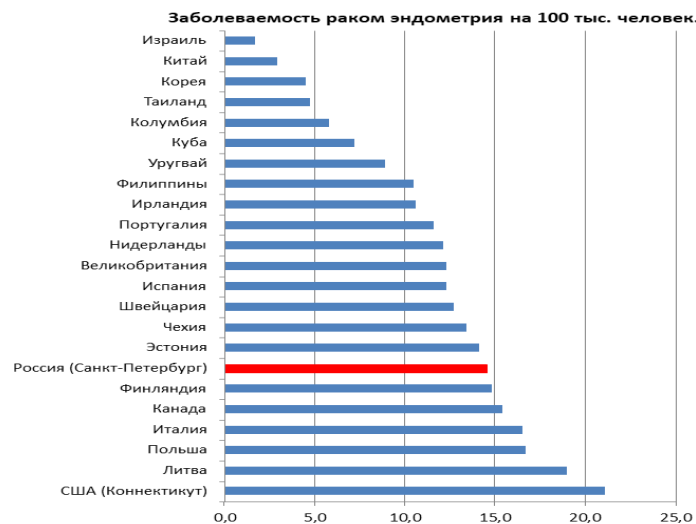


Рисунок 1 – Ранговое распределение заболеваемости женщин РЭ по данным МАИР за период 2003-2007 гг. [34].

Анализ данных GLOBOCAN за 2008 и 2012 гг. демонстрирует тенденцию к увеличению заболеваемости РЭ. Так, в 2008 г. в структуре злокачественных опухолей женщин РЭ занимал шестую позицию, уступая новообразованиям молочных желез, толстого кишечника, шейки матки, легких и желудка. К 2012 г. РЭ переместился на 5-ю позицию, уступая опухолям молочных желез, толстого кишечника, легких и шейки матки [57].

Такая же тенденция характерна и для России [3]. В Российской Федерации РЭ занимает третье место (7,7%) в женской популяции с количеством первично выявленных случаев более 16 000, уступая раку молочной железы и новообразованиям кожи [10].

В 2015 г. в России было зарегистрировано 24 422 новых случаев заболеваемости РЭ. За период с 2005 по 2015 гг. абсолютное число вновь выявленных больных раком тела матки увеличилось на 24,58% [10]. Среди регионов России самые высокие показатели заболеваемости в 2015 г. были зарегистрированы в Рязанской, Тамбовской и Тульской областях (25-30 на 100 000 женского населения); минимальные – в Калмыкии и Дагестане (5,6-7,8 на 100 000) [3, 4].

В Санкт-Петербурге число женщин, заболевших раком тела матки, в 2015 г. составило 1 038 случаев [5, 6, 10]. Большинство первичных случаев РЭ, по официальным данным, диагностируется в России на стадии локализованного процесса, а именно на I, II стадиях – 82,2% [10], в Санкт-Петербурге 70,2% [5]. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость больных РЭ составляет 71,6%, относительная – 80,3%, что соответствует уровню многих европейских стран: при I стадии $90,8 \pm 0,9$ и $99,4 \pm 1,0$; при II стадии – $79,7 \pm 1,3$ и $90,2 \pm 1,4$.

Из этого следует, что злокачественные эпителиальные опухоли матки начальных стадий можно отнести к заболеваниям с относительно благоприятным прогнозом [8, 82].

По данным других авторов, общая пятилетняя выживаемость больных РЭ находится в пределах 80% (рисунок 2) [66, 82].

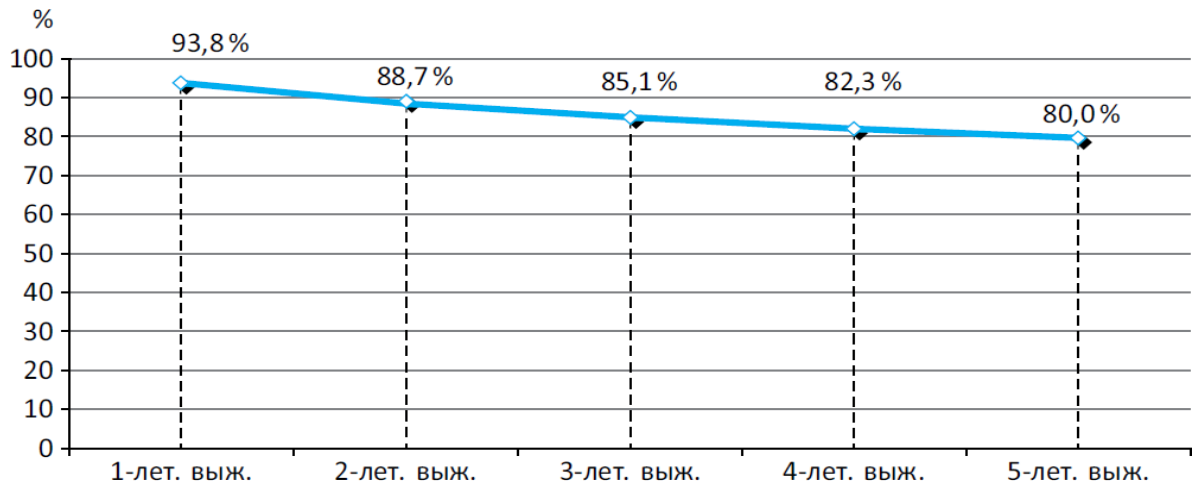


Рисунок 2 – Общая пятилетняя выживаемость больных РЭ [82].

Выживаемость больных РЭ, в зависимости от гистологического типа опухоли, и основаны на материале Популяционного ракового регистра г. Санкт-Петербурга за период с 2000 по 2005 гг. в объеме 3 426 случаев. Подавляющую часть случаев составляет аденокарцинома без уточнения гистотипа (86%), второе место – папиллярная серозная аденокарцинома (4%), третье место саркомы тела матки (3,5%) [6, 7]. Эти данные подтверждаются и другими авторами: выживаемость больных РЭ зависит от гистологического типа, уровня дифференцировки опухоли и стадии заболевания. При IA стадии заболевания 5-летняя выживаемость составляет 91%, а при IVB стадии снижается до 20% (рисунок 3) [82].

У больных с эндометриоидной аденокарциномой независимо от стадии 5-летняя выживаемость составляет 83%, однако у пациенток со светлоклеточным и серозным раком данный показатель составляет 62 и 53% (рисунок 4) [82].

Несмотря на высокую заболеваемость РЭ, мировой показатель смертности остается на относительно низком уровне – 1,8 на 100 000 населения с тенденцией к его уменьшению [33, 163].

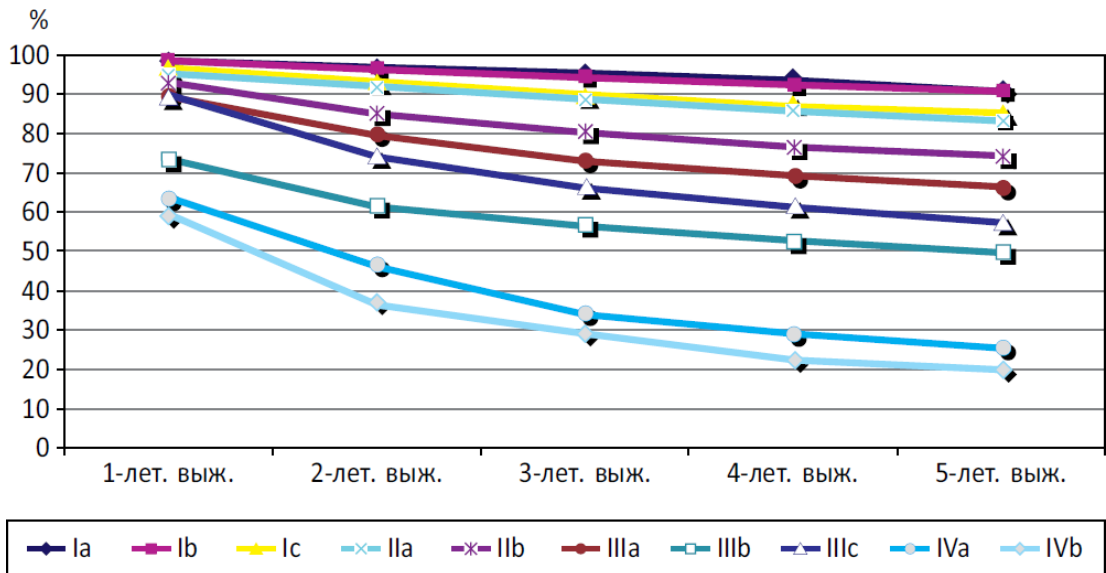


Рисунок 3 – Выживаемость больных РЭ в зависимости от стадии FIGO.

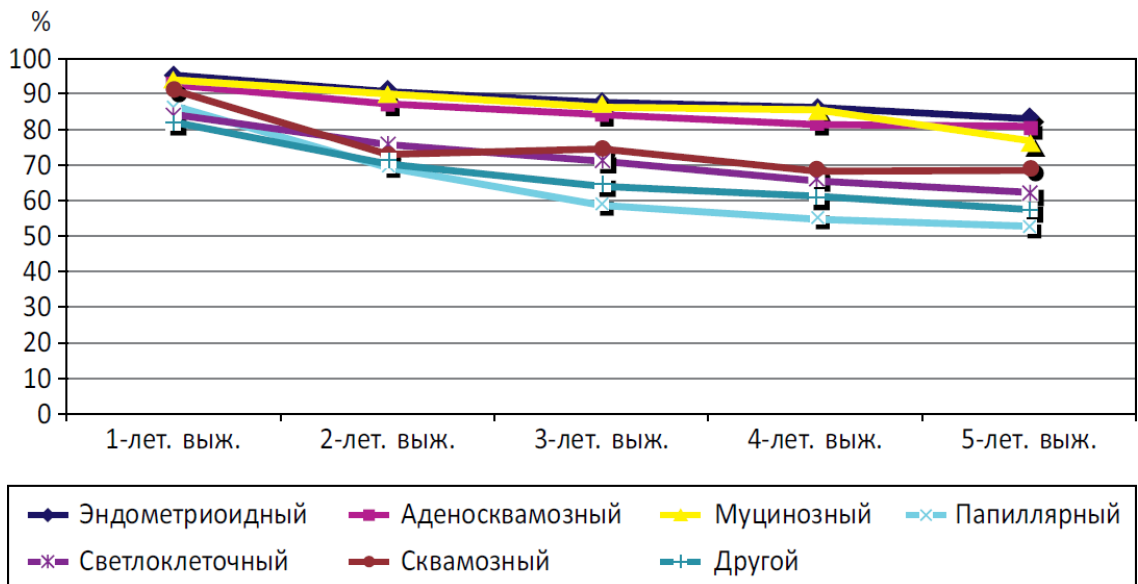


Рисунок 4 – Выживаемость больных РЭ в зависимости от гистологического типа опухоли.

1.2 Патогенез рака эндометрия

На сегодняшний день РЭ разделяют на два патогенетических варианта возникновения [2].

Первый патогенетический вариант, отмечается у 60-70% пациенток,

характеризуется выраженными нарушениями овуляции (ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие, позднее наступление менопаузы), непосредственно связаны с нарушением метаболизма жиров и углеводов (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь). Опухоль матки у таких больных растет медленно, обладает высокой дифференцировкой, чувствительна к прогестагенам. В 1988 г. Дж. Ривеном был описан метаболический синдром (Синдром X), который включает в себя резистентность к глюкозе, дислипидемию, абдоминальное ожирение, гипертоническую болезнь, и по многим позициям данный синдром совпадает с первым патогенетическим вариантом РЭ [1, 2].

Второй патогенетический вариант возникает чаще в постменопаузе на фоне атрофии эндометрия, выражается фиброзом стромы яичников. Низкая гормональная зависимость данной опухоли влечет за собой нарастание признаков автономности и прогрессии. В этих случаях опухоль низкодифференцированная, склонна к инвазивному росту и лимфогенному метастазированию, мало чувствительна к прогестагенам. Данный патогенетический вариант имеет более агрессивное течение.

1.3 Диагностика и клиническое стадирование рака эндометрия

Обследование пациентов на предоперационном этапе имеет важное как для оценки стадии заболевания, так и для определения соматического статуса больной и является обязательным. Диагностика РЭ предполагает выполнение целого ряда клинических и инструментальных методов обследования:

- физикальное, в том числе гинекологическое, исследование;
- аспирационная биопсия эндометрия или отдельное диагностическое выскабливание матки;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- общий анализ и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, коагулограмма, ЭКГ;

- рентгенография органов грудной клетки.

При необходимости выполняют:

- гистероскопию;
- кольпоскопию;
- цистоскопию;
- ректороманоскопию;
- экскреторную урографию;
- сцинтиграфию костей;
- магнитно-резонансную томографию (МРТ) малого таза с контрастированием (для оценки глубины инвазии и перехода опухоли на шейку матки); для оценки глубины инвазии миометрия может использоваться УЗИ, проводимое квалифицированным специалистом по УЗ-диагностике;
- МРТ с контрастированием при подозрении на поражение паренхиматозных органов;
- рентгеновская компьютерная томография (КТ) с контрастированием для оценки состояния ЛУ (при необходимости).

Следует помнить, что на момент операции метастатически измененные ЛУ оказываются увеличенными менее чем у 10% больных РЭ ранних стадий.

При сборе анамнестических данных больных РЭ следует уточнять состояние менструальной функции (время наступления первой менструации, длительность репродуктивного периода, наличие ациклических маточных кровотечений, особенности течения климакса и время наступления менопаузы). Большое значение имеет выявление обменных нарушений – ожирения и сахарного диабета. Помимо измерения индекса массы тела, определяется степень ожирения, оценивается содержание липидов и липопротеидов в сыворотке крови, состояние углеводного обмена. Для пациенток моложе 40 лет или с семейным анамнезом РЭ и/или колоректального рака крайне важна консультация генетика, а для пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями необходима

гериатрическая оценка состояния для оптимального выбора последующей хирургической стратегии. Клиническое обследование малого таза с помощью ректовагинального исследования позволяет нередко идентифицировать новообразования матки. Однако небольшие размеры опухоли, ожирение, спаечный процесс, аномалии развития затрудняют осмотр и не позволяют выявить опухоль. С 1970-х гг., благодаря внедрению ультразвуковых технологий, наступила новая эра в диагностике опухолей репродуктивной системы. Эхосонография стала рутинным методом в обследовании женщин при подозрении на образования матки. Ультразвуковое исследование малого таза осуществляется двумя доступами – наружным (трансабдоминальным) и внутренним (трансвагинальным), каждый из которых обладает своими достоинствами и недостатками. Первый дает обзорный взгляд на состояние матки и придатков – расположение, размеры, наличие и ориентировочный характер патологических изменений. Хорошая проникающая способность (2-3,5 МГц) сочетается с невысокой разрешающей способностью, которая во многом зависит от анатомо-физиологических особенностей исследуемой (объем таза, степень ожирения и пр.). При влагалищном исследовании относительно небольшая проникающая способность ультразвуковых колебаний (5-7,5 МГц) компенсируется детальным изображением тканей, расположенных на небольшом расстоянии от датчика. Анализируя эхографическое изображение патологического образования, отмечают его локализацию, размеры, форму, эхогенность, особенности структуры и контуров. С помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) определяют характер кровоснабжения опухоли.

Определенное диагностическое значение имеет топографо-анатомическая локализация патологического процесса. Опухоли тела матки локализуются в толще миометрия (миомы, саркомы) или в полости матки (аденокарциномы). Эхогенность образований во многом зависит от их органной принадлежности и морфологических особенностей опухоли. Опухоли эндометрия определяются в виде внутрисполостных образований, эхогенность которых зависит от степени дифференцировки (высокодифференцированные – гиперэхогенные,

низкодифференцированные – гипоехогенные) [23]. У пациентов в постменопаузе нормальный внешний вид эндометрия является гомогенным, несколько гиперэхогенным по сравнению с миометрием, не превышающим 5-6 мм [100].

Правильное стадирование заболевания и до настоящего времени остается предиктором к рациональному планированию лечения. До 1988 г., согласно рекомендациям FIGO, для установления клинической стадии РЭ учитывали результаты таких основных диагностических методов как отдельного диагностического выскабливания матки, длина полости матки по зонду, а также общие данные физикального исследования. Но, в дальнейшем было продемонстрировано, что примерно у трети больных стадия, установленная клинически, не соответствовала истинной картине заболевания. Кроме того микрометастазы в регионарные ЛУ у больных РЭ не выявлялись вообще. Это обстоятельство привело к пересмотру классификации FIGO в 1988 году, что позволило стадировать заболевание, основываясь на морфологических данных, полученных в результате хирургического лечения. Как упоминалось выше, объем хирургического лечения при РЭ на сегодняшний день, согласно рекомендациям FIGO определяется глубиной инвазии опухоли в миометрий матки, вовлечением в процесс цервикального канала и обнаружением опухолевых клеток в тазовых и парааортальных ЛУ [145]. Учитывая сложный лимфоотток от тела матки, необходимо понимать, что регионарными являются не только тазовые, но и поясничные (парааортальные и паракавальные) ЛУ.

В клинической практике могут использоваться разные методики оценки опухолевого поражения регионарных ЛУ при РЭ до операции. Сегодня КТ и МРТ являются наиболее эффективными методами доклинической лучевой диагностики, на сегодняшний день эти методы являются основными диагностическими инструментами оценки ЛУ в онкогинекологии [157].

Тем не менее, в большинстве исследований показано, что реактивно и метастатически измененные ЛУ одинаково накапливают контрастное вещество (таблица 1).

Таблица 1 – Нормальные размеры ЛУ в зависимости от их локализации

Тип ЛУ	Размер по короткой оси, мм
Верхние парааортальные	9
Нижние парааортальные	11
Общие подвздошные	9
Внутренние подвздошные	7
Запирательные (обтураторные)	8
Парацервикальные, параректальные, парасакральные	В норме не видны
Паховые	15

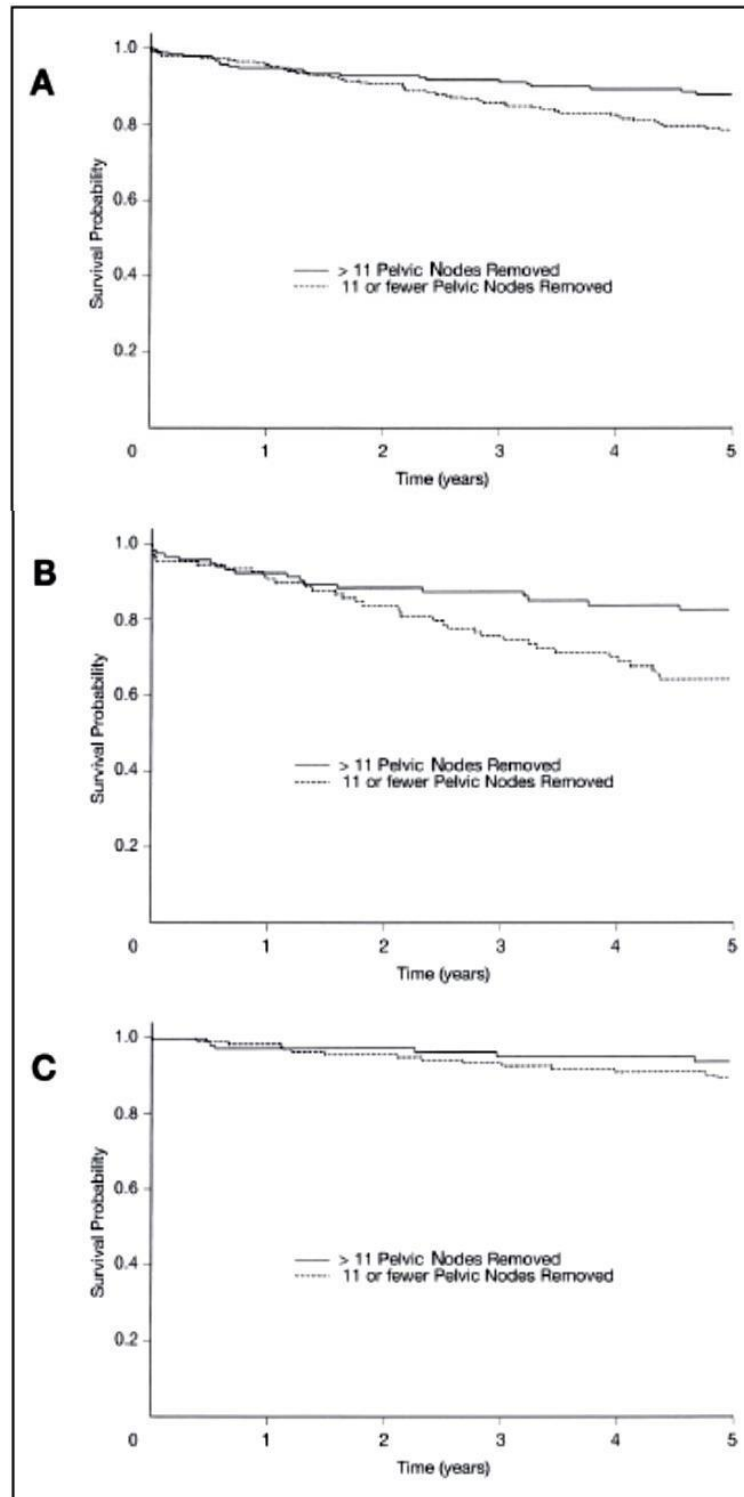
Дело в том, что интенсивное окрашивание ЛУ контрастным веществом свидетельствует только о хорошем кровоснабжении, но не отражает их инфильтрацию опухолевыми клетками. Таким образом, при контрастном окрашивании при КТ-сканировании однозначно диагностировать потерю «фильтрационной» способности ЛУ из-за опухолевой инфильтрации [44, 157].

В настоящее время, диагностические возможности МРТ для выявления метастатического поражения ЛУ у больных РЭ открывают все новые возможности. Прежде всего, МРТ-сканирование позволяет получить диффузно-взвешенные изображения. Кроме того, методика МРТ позволяет использовать нано частицы оксида железа, которые при внутривенном введении с последующим МР-сканированием дает возможность получить как функциональное, так и морфологическое изображение ЛУ одновременно [44, 153].

Целесообразность выполнения тазовой лимфаденэктомии у больных РЭ до сих пор является предметом дискуссий. Это обусловлено низкой частотой обнаружения метастазов и высоким риском развития лимфокист и лимфостаза, в частности в исследовании A. Cragun et al. данные показатели находятся в пределах от 5% до 18% [42]. Поэтому расширять объем хирургического лечения необходимо лишь у больных с высоким риском метастазирования. По данным

ряда авторов к таким больным относятся те, у кого опухолевая инвазия в миометрий составляет более 50%, а также низко- и недифференцированные опухоли вне зависимости от глубины инвазии [40, 117, 147].

Результаты адьювантной тазовой и парааортальной лимфаденэктомии, а также показания к целесообразности ее выполнения у больных РЭ, были опубликованы в одном из ранних зарубежных исследований Cragun et al., в которое вошли результаты лечения 1 656 пациенток в период с 1973 г. по 2002 г. по данным раковых регистров клиник, подвергшихся статистическому анализу в Центральном медицинском университете в Сан-Диего [42]. При этом 504 больным РЭ стандартное хирургическое лечение в объеме абдоминальной гистерэктомии традиционным лапаротомным доступом было дополнено тазовой и парааортальной лимфаденэктомией.



А – общая выживаемость больных РЭ;

В – выживаемость больных с высоким риском развития рецидива;

С – выживаемость больных с низким риском развития рецидива.

Рисунок 5 – Выживаемость больных РЭ в зависимости от числа удаленных тазовых ЛУ [42].

Исследователи подчеркивают важность объема тазовой лимфаденэктомии.

При удалении более 11 ЛУ общая выживаемость больных РЭ ранней стадии составила 88% по отношению к 79% при удалении 11 и менее ЛУ ($p=0,013$) (рисунок 5, А). Наибольшие различия по данному показателю были в группе больных с высоким риском развития рецидива (82% и 64% соответственно, $p=0,001$) (рисунок 5, В), тогда как в группе с низким риском развития рецидива различия были недостоверны (94% и 89% соответственно, $p=0,45$) (рисунок 5, С).

В данном исследовании в группе больных, лечение которых было дополнено тазовой лимфаденэктомией, в 5% были обнаружены метастазы в тазовых ЛУ, в 3% – в парааортальных ЛУ. Частота осложнений лимфаденэктомии составила 18%, наибольшая часть из которых пришлась на лимфоциты (55%).

К таким же выводам приходят J. Chan с соавт. при оценке данных госпитальных регистров с 1988 г. по 2001 г., статистически анализированных в Гинекологическом центре Университета Калифорнии [154]. Из 39 396 женщин (средний возраст – 65 лет) 12 333 (31,3%) подверглись хирургическому лечению в объеме абдоминальной гистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией традиционным лапаротомным доступом. В группе пациенток с низким риском развития рецидива дополнительного выигрыша от лимфаденэктомии по показателям выживаемости не отмечено. Общая беспрогрессивная выживаемость больных РЭ с высоким риском при выполненной тазовой лимфаденэктомии составила 90%, без лимфаденэктомии – 85% ($p=0,001$) [154].

1.4 История развития детекции сигнальных лимфатических узлов

Концепция СЛУ впервые была сформулирована Вирховым в XIX веке и заключалась в последовательном поступлении лимфы в лимфатические узлы с целью фильтрации. Работы W.S. Halsted стали логичным продолжением концепции Вирхова, когда он изучал методику радикальной мастэктомии, которая впервые включила в себя регионарную лимфаденэктомию [70]. В дальнейшем,

над развитием представлений о лимфогенной диссеминации опухолевых клеток работал американский ученый В. Fisher [61] (рисунок 6).

Его исследования позволили расширить понимание о этапах распространения опухолевого процесса по регионарной лимфоидной системе и показал, что в этот процесс могут вовлекаться не только регионарные ЛУ, но и отдаленные. Было показано, что такое распространение определяет системный характер заболевания, и этот процесс всегда последовательный. Эти работы стали поводом для начала дискуссии об объемах лимфодиссекции. Ведь необоснованная по объему лимфодиссекция сопровождается достаточно высоким уровнем развития послеоперационных и интраоперационных осложнений. Таким образом, возникли предпосылки к развитию концепции выявления СЛУ, позволяющей при помощи минимально инвазивного вмешательства выявлять occultные метастазы в ЛУ [112].

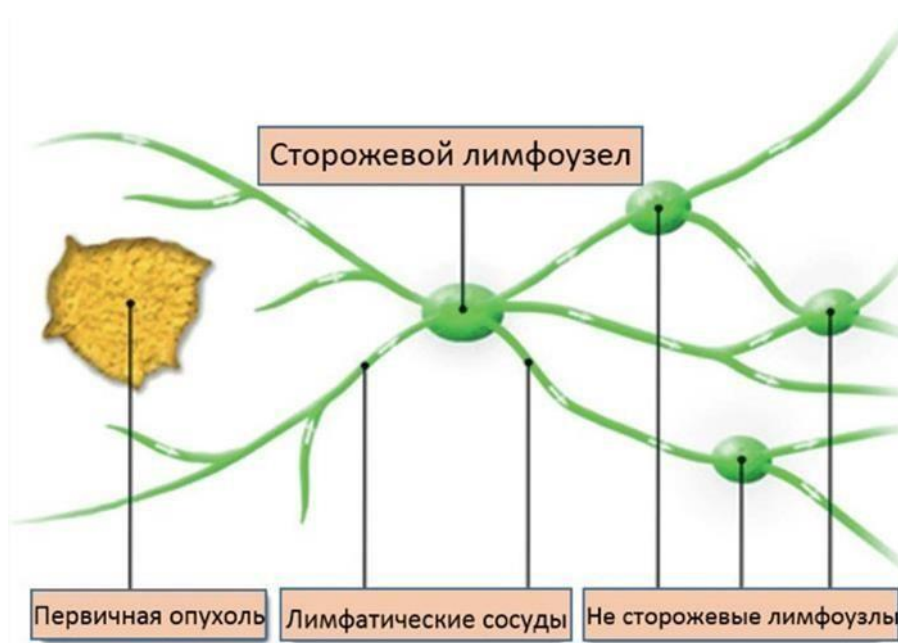


Рисунок 6 – Расположение СЛУ относительно опухоли.

Термин «сигнальный» изначально был использован применительно к ЛУ L.R. Braithwaite в 1923 году [91]. Он обратил внимание, что первыми реагируют на воспаление тонкой кишки брыжеечные узлы, и куда в первую очередь происходит дренаж лимфы при воспалительном процессе, и назвал их

«сигнальными железами». Позже, применительно к онкологическому процессу это термин впервые был введен E.A. Gould et al. и описан у восьми пациентов с опухолями паращитовидных желез [69]. И тогда, при обнаружении метастатически измененного ЛУ по данным интраоперационной биопсии позволяло хирургу-онкологу выполнять широкую лимфодиссекцию шеи, как этапа радикальной паратиреоидэктомии. Другим не менее значимым ученым, внесшим огромный вклад в изучение современных представлений о СЛУ, считается парагвайский уролог R.M. Cabanas [31]. Его исследования позволили сформулировать основной принцип концепции СЛУ, применительно к онкологической практике [31].

Таким образом, СЛУ – это ЛУ в который в первую очередь осуществляется отток лимфы от органа с учетом анатомических особенностей его лимфатической системы и, в случае опухолевого поражения, являющийся первым барьером на пути распространения опухолевых клеток [2]. При этом, при отсутствии опухолевых клеток в СЛУ подтвержденных морфологическим исследованием, все остальные ЛУ данного анатомического региона можно рассматривать как интактные [31]. И тогда, пилотные исследования по разработке лимфотропного красителя для визуализации СЛУ, удобного для применения непосредственно в ходе хирургического вмешательства, начал в 1992 году D.L. Morton et al. [150].

Первые работы по картированию СЛУ малого таза описывают использование достаточно простого красителя – метиленового синего [74, 151]. В онкогинекологии широко известно крупное европейское исследование GROINSS V-1 (2000) по изучению методов детекции СЛУ при раке вульвы [99, 127, 143]. В работе Z. Holub et al. производили инъекцию blue-V субсерозно в миометрий у 13 из 25 и субсерозно в шейку у 12 из 25 пациенток. Окрашивание СЛУ составило 62% при введении в миометрий и 83% при введении в шейку матки. Несмотря на то, что статистически значимых различий между группами не было достигнуто, метод введения красителя в шейку матки был признан наиболее адекватным [73].

Следующим шагом в развитии концепции СЛУ были исследования J.C. Alex

и D.N. Krag (1993), которые предложили использовать радиоактивный лимфотропный коллоид, способный проникать сквозь стенки лимфатических капилляров. Однако работа с радиоактивным красителем имеет массу недостатков, и это, прежде всего меры безопасности, которые должны строго соблюдаться при работе с таким типом препарата. Дальнейшие исследования показали, что более эффективно применение красителя Isosulfan blue due (Лимфазурин). В ходе эксперимента установили, что введение красителя по периметру опухоли давало окрашивание в течение 30-60 минут и это позволяло использовать предложенный метод непосредственно перед операцией. Но, существенным недостатком таких красителей является неспецифическое диффузное окрашивание соединительной и жировой ткани, что затрудняет работу, как хирурга, так и патоморфолога. Кроме того, недостатком так же становится и не избирательность накопления красителя, что снижает точность диагностики. Например, в работе L.T. Gien et al. использовали Лимфазурин, который вводился под контролем гистероскопии в субсерозный слой или одновременно в эндометрий и субсерозный слой вместе. Эффективность введения в субсерозный слой составила 56%, в то время как в комбинации – 55% [65].

На сегодняшний день одним из доступных методов служит флуоресцентное маркирование [14, 93]. В работе В. Cormier et al. проведен ретроспективный анализ всех пациентов с марта 2003 г. по сентябрь 2010 г., которым была выполнена радикальная гистерэктомия с определением СЛУ красителем изосульфаном голубым (ISB) [56]. В исследование вошли 122 случая, из них в 93% случаев (114/122) СЛУ был обнаружен хотя бы в одной параметрии; с двух сторон СЛУ были обнаружены в 75% (91/122). По результатам исследования установлено, что у 25 пациентов были выявлены метастазы в ЛУ, и при этом во всех случаях СЛУ были метастатически изменены. Выводом исследования стало то, что в 75% случаев двусторонней тазовой лимфодиссекции можно было избежать.

В работе J.N. Varlin et al. были проанализированы результаты исследования у 498 пациентов, которым в период с 2005 по 2011 гг. была выполнена окраска СЛУ красителем ISB [93]. По крайней мере, один СЛУ был удален в 95% случаев

(474/498), а в 81% (401/498) было выявлено окрашивание хотя бы одного СЛУ. По результатам исследования было определено, что в 1 случае из 47, в которых были обнаружены метастазы, обнаруживался ложноотрицательный результат при морфологической оценке окрашенного СЛУ.

В 2014 г. Американской всеобщей национальной онкологической сетью (NCCN) были выпущены рекомендации по выявлению СЛУ при лечении ранних стадий РЭ. Вывод рекомендаций сводился к тому, что оценка СЛУ может использоваться для определения объема хирургического вмешательства в тех случаях, когда не обнаружены метастазы и нет распространения опухоли за пределы тела матки. NCCN также было рекомендовано использовать инъекцию красителя в шейку матки. Дальнейшие исследования, проводившиеся в Европе, основывались на разнообразных методиках введения красителя и на использовании различных типов красителей для определения СЛУ. В частности, внедрение органического красителя индоцианина зеленого (ICG) в медицинскую практику обусловлено его химической устойчивостью и флоростабильностью [14]. Кроме того, благодаря поглощению и флуоресценции в ближнем ИК-диапазоне, ICG является наиболее оптимальным красителем для маркирования тканей. Это обусловлено, прежде всего, тем, что в диапазоне длин волн 600-1 200 нм ткань лимфатической системы имеет низкую собственную флуоресценцию. Это позволяет уменьшить фоновый сигнал от ЛУ и, следовательно, увеличить чувствительность при регистрации флуоресцентного красителя. Другими важными свойствами красителя ICG является низкая токсичность и быстрое выведение из организма через желчь [93].

Лимфосцинтиграфия с использованием ^{99m}Tc , применяется для прокрашивания путей регионарного лимфоколлектора от органа. Эта методика позволяет определить приблизительное местонахождение СЛУ. Продвижение коллоида по лимфатическим путям происходит по средством фагоцитоза. Макрофаги удерживают изотоп внутри дренирующем ЛУ, что предотвращает его пассивный пассаж по лимфатической системе. Таким образом, благодаря динамической лимфосцинтиграфии можно отличить истинные СЛУ, в которые

происходит активный дренаж лимфы, от «несторожевых» ЛУ, которые могут находиться рядом. Проводить лимфосцинтиграфию рекомендуется до начала хирургического вмешательства с целью обнаружения эктопических ЛУ, которые выявляют приблизительно в 5-10% случаев. Кроме того, предоперационная лимфосцинтиграфия выявляет тех пациенток, у которых отток лимфы происходит в парные лимфоколлекторы. Но, наиболее оптимальной методикой картирования СЛУ принято считать одновременное использование как обычного красителя, так и радиоизотопа. Это связано с тем, что при использовании радиофармпрепарата при помощи датчика можно идентифицировать в том числе не окрасившиеся «несигнальных» ЛУ.

В настоящее время не накоплено достаточного опыта в представлении об уровне радиоактивности в СЛУ и «несигнальных» ЛУ. По данным ряда исследователей, фиксируемая датчиком радиоактивность в СЛУ должна превышать уровень фона в 2 раза. Но также есть множество других работ, где показано, что уровень радиоактивности окрашенного изотопом СЛУ должен превосходить фоновый на 10%. Например, К.М. McMasters с коллегами представили результаты исследований, полученные в ходе Sunbelt Melanoma Trial: удаление всех окрасившихся ЛУ, а также ЛУ с уровнем радиоактивности, превышающим 10%, коррелировали с 0,4% ложноположительными случаями [132]. При близком нахождении опухоли к регионарным ЛУ эффективность использования гамма-сканера крайне низкая, в связи с тем, что только 1% от введенной дозы РФП достигает СЛУ, даже если опухоль предварительно иссечена [132]. Поэтому определение истинного фонового уровня радиоактивности ЛУ до его иссечения регистрировать достаточно трудно: *ex vivo* уровень радиоактивности может быть в 2-3 раза выше, чем *in vivo* [35]. Поэтому, в целях предотвращения ложноотрицательных случаев большинство исследователей рекомендуют еще раз установить радиоактивность гамма-датчиком в ране уже после хирургического удаления СЛУ.

1.5 Химические и физические свойства индоцианина зеленого

Индоцианин зеленый уже многие годы используется в качестве биологического красителя в различных областях медицины. Такие незаменимые свойства этого красителя как высокая степень поглощения в ближней ИК области спектра, отсутствие токсичности и быстрое выведение из организма позволяет предложить его к применению и в онкологической практике. Долгое время ICG применялся только с диагностической целью [27, 62, 63, 76, 83, 87]. В последнее десятилетие его применение расширилось: в области фототерапии опухолей [36, 37, 98, 103, 122], фотокоагуляции [84] и сваривания тканей [51], лечения заболеваний кожи и волосяных фолликулов [81], что объясняется его значительным поглощением на длине волны мощных диодных лазеров.

Индоцианин зеленый не имеет поглощения, а основной пик поглощения приходится на ближний инфракрасный спектр (~ 790 nm). Его химическая формула – $C_{43}H_{47}N_2O_6S_2Na$, молекулярный вес – 775. Благодаря узкому пику поглощения этот краситель идеально подходит для селективного лазерного термоанализа. Однако надо учитывать, что при взаимодействии с биологической тканью человека спектр ICG изменяется. Поэтому многие исследователи задавались вопросом взаимодействия ICG с клеточными белками. Рядом авторов было установлено, что пик поглощения ICG при связывании с молекулами биологических тканей смещался в длинноволновую область. Максимум поглощения красителя приходится на 805 nm для крови [86] и кожи человека *in vivo* [15], и на 810 nm для клеточных культур эпидермиса [85] (рисунок 7). Отметим, что в работе R.A. Weersink показано, что там, где кровоснабжение органа достаточно велико (глубокие слои кожи) отраженный сигнал значительно выше [15].

Этим объясняется одинаковое положение пиков поглощения ICG в крови и в коже. В работах выполненных *in vivo* было установлено, что пик поглощения ICG, при его взаимодействии с кожей человека меняется в зависимости от плотности среды и это крайне важно учитывать для лазерного термолиза при выборе длины

волны облучающего лазера.

Многие авторы приводят результаты своих экспериментов по анализу спектра ICG в растворах. Многие из исследователей отмечают изменение формы спектров в различных растворах, при этом внимание заострено было на трех основных: воде, плазме крови и альбумине. Таким образом, было установлено что, главный максимум спектра поглощения находится в области ~ 715 нм. И он характерен для растворов красителя в воде, плазме крови и альбумине. Нужно учитывать, что основным белком эпидермиса является кератин. Поэтому фиксируемые исследователями смещение максимума поглощения и изменение формы спектра ICG, объясняется его связыванием с кератином.

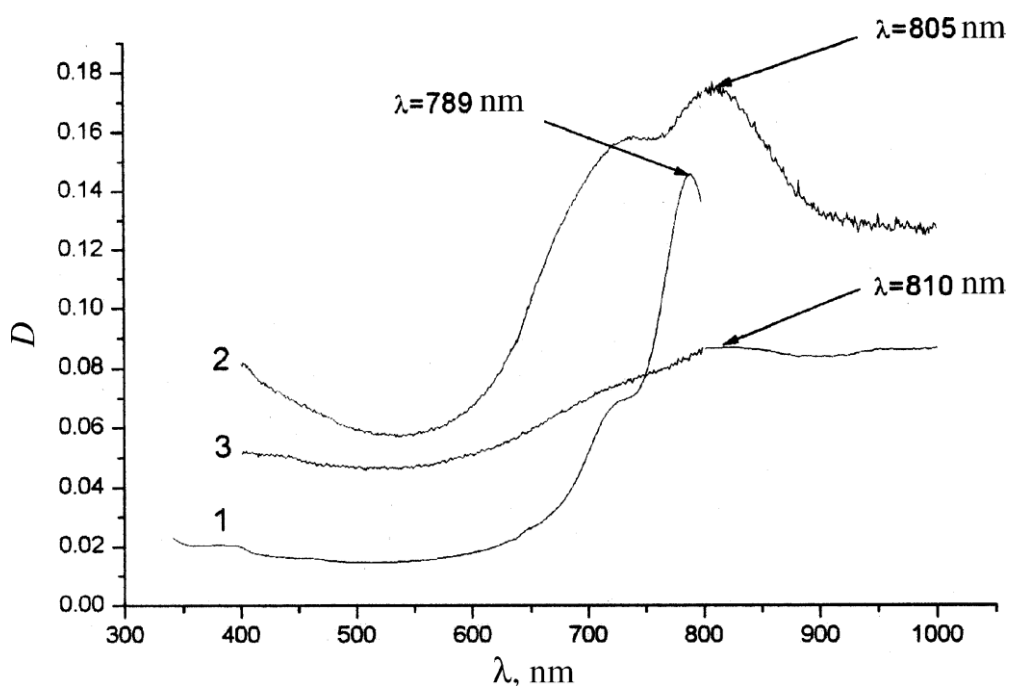


Рисунок 7 – Спектры оптической плотности спиртово-глицеринового раствора ICG (1) и участки кожи, окрашенной раствором ICG (2 – первый участок кожи, 3 – второй участок кожи) [15].

Так же, несколько работ описывают тенденцию к агрегации красителя в крупные частицы при больших концентрациях, как в водных растворах, так и в тканях человека. При различных концентрациях ICG зависимость эффективности поглощения света от его концентрации изменяется и при высоких концентрациях

ICG графическая зависимость имеет нелинейный характер. Более того, интенсивность и положение полос поглощения ICG зависят от используемых растворителей [114].

1.6 Применение индоцианина зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов

Индоцианин зеленый уже много лет используется, и разрешен FDA (Food and Drugs Administration) для определения фракции сердечного выброса, функции кровотока паренхиматозных органов (печень, селезенка), но не включен специально для картирования СЛУ в США. Исследования в ближнем инфракрасном свете (NIR) является новой технологией для картирования СЛУ при онкогинекологических заболеваниях. NIR теперь доступен для роботизированных платформ Da Vinci, лапароскопических и лапаротомических вариантов хирургического вмешательства [47, 115, 131].

Современные исследования по изучению методов картирования СЛУ малого таза красителем ICG при РШМ и РЭ немногочисленны [151].

В работе E.L. Jewell et al. описывается методика определения СЛУ при помощи ICG в NIR (ближнем инфракрасном флюорисцирующем спектре) при РЭ и РШМ [46]. В исследование были включены 227 пациенток, из которых 11 (5%) – атипичская гиперплазия эндометрия, 168 (74%) – эндометриоидная аденокарцинома эндометрия, 15 (7%) – серозная карцинома тела матки, 13 (6%) – карциносаркома тела матки, 1 (0,04%) – светлоклеточная карцинома тела матки, 1 (0,04%) – лейомиосаркома тела матки, 18 (8%) – рак шейки матки. Препарата разводился 20 мл 0,9% физиологического раствора. При этом препарат вводили следующим способом: 2 мл – в шейку на 3 часах, 2 мл на 9 часах, 1 мл глубоко в строму, 1 мл справа и слева от шейки субмукозно, непосредственно перед началом хирургического вмешательства. В первой группе краситель ICG был введен

изолированно в предоперационном периоде 197/227 (95%) пациенткам, во второй группе краситель ICG был использован в комбинации с ISB у 30/227 (13%) пациенток. Общее число пациентов, у которых окрасились СЛУ, как с одной стороны, так и билатерально составило 216/227 (95%). В 11 случаях СЛУ не окрасились. При этом, в 95% случаев окрашивание произошло, когда использовали только ICG, в сравнении со случаями, где использовали 2 краски одновременно [(188/197 (95%) против 28/30 (93%), $p=0,64$)]. Билатерально окрасились ЛУ в общей группе у 79% пациенток, при этом при использовании только ICG, а при использовании 2-х красителей у 77% [(179/227 (79%) против 23/30 (77%), $p=0,80$)]. При окрашивании только ICG в 79% (156/197) случаев окрашивание СЛУ произошло симметрично, а в 16% случаев (32/197) только в одной подвздошной группе, не прокрасились СЛУ в 5% случаев (9/197) (таблица 2).

Таблица 2 – Эффективность окрашивания СЛУ при РЭ [46]

Окрашивание СЛУ	Количество случаев при использовании только ICG	%
Обе подвздошные области	156/197	79%
Подвздошная область с одной стороны	32/197	16%
Нет окрашивания	9/197	5%

В исследовании также предпринят анализ причин неравномерного окрашивания СЛУ в подвздошных областях. Так, например, изучено влияние индекса массы тела (ИМТ) на эффективность окрашивания СЛУ. Медиана ИМТ пациенток у которых были обнаружены окрашенные СЛУ составил 30,1 кг/м² (интервал 17,7-59,6 кг/м²) в сравнении с пациентками с медианой ИМТ 41,2 кг/м² (25,1-60,4 кг/м²), у которых окрашивания не произошло ($p=0,02$). Анатомическое расположение окрасившихся СЛУ отражено на рисунке 8.

Существенным недостатком этой работы является то, что гистологическое исследование удаленных ЛУ не представлено.

В работе А.К. Sinno et al. в исследование были включены 71 пациентка, из

них 64 с верифицированным диагнозом аденокарцинома (диагностическое выскабливание полости матки), при этом 49 пациенток (77%) с эндометриоидной аденокарциномой (G1 – 82%, G2 – 10%, G3 – 8%), 11 (16%) серозной аденокарциномой, 3 (4%) карциносаркомой, 1 пациентка со смешанным гистологическим типом опухоли [12].

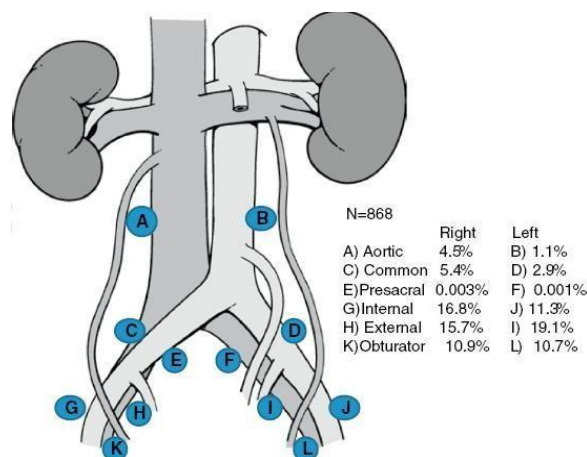


Рисунок 8 – Окрашивание СЛУ у больных РЭ и РШМ при введении ICG [46].

Так же в исследование были включены 7 пациенток с диагнозом атипическая гиперплазия эндометрия. По стадии FIGO пациентки распределились следующим образом: IA стадия – 56%; IB стадия – 18%; II стадия – 4%; IIIA стадия – 6%; IIIC стадия – 4%; IVB стадия – 1%. Препарат разводился в 10 мл дистиллированной воды и в 10 мл физиологического раствора. Вводили краситель по 1 мл раствора на 3 и на 9 часов парацервикально, 1 мл глубоко в строму шейки матки и 1 мл под слизистую шейки матки, непосредственно перед началом хирургического вмешательства. Всем пациенткам была выполнена лапароскопическая или робото-ассистированная гистерэктомия с окрашиванием СЛУ. Полная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия была выполнена только в тех случаях, когда размер опухоли был больше 2-х см, инвазия в миометрий составляла больше $\frac{1}{2}$ толщины миометрия и при низкой дифференцировке опухоли – 71 пациентка. При отсутствии этих клинических признаков и отсутствии окрашенных СЛУ лимфаденэктомия не выполнялась. Если окрашивались СЛУ только с одной подвздошной области, выполнялся полный

объем двухсторонней тазовой лимфаденэктомии. Хорошее прокрашивание СЛУ с двух сторон было в 44/77 случаях (62%), при этом 15/77 (21%) ЛУ окрасились только с одной стороны. В 12/77 (17%) СЛУ не прокрасились. В работе отдельно исследовались каждая из удаленных групп подвздошных ЛУ (таблица 3).

Таблица 3 – Эффективность окрашивания СЛУ препаратами ICG при РШМ и РЭ [12]

Окрашивание СЛУ	Количество случаев	%
Обе подвздошные области	44/71	62%
Подвздошная область с одной стороны	15/71	21%
Нет окрашивания	12/71	17%
Суммарно удаленных прокрашенных групп подвздошных ЛУ	103/142	73%

В среднем на одну удаленную группу подвздошных ЛУ приходится 2,2 окрашенных СЛУ. Чувствительные ЛУ были выявлены в следующих локализациях: гипогастральная область (76,8%), наружная подвздошная область (14,2%), общая подвздошная область (4,5%) и парааортальная область (4,5%) (рисунок 9).

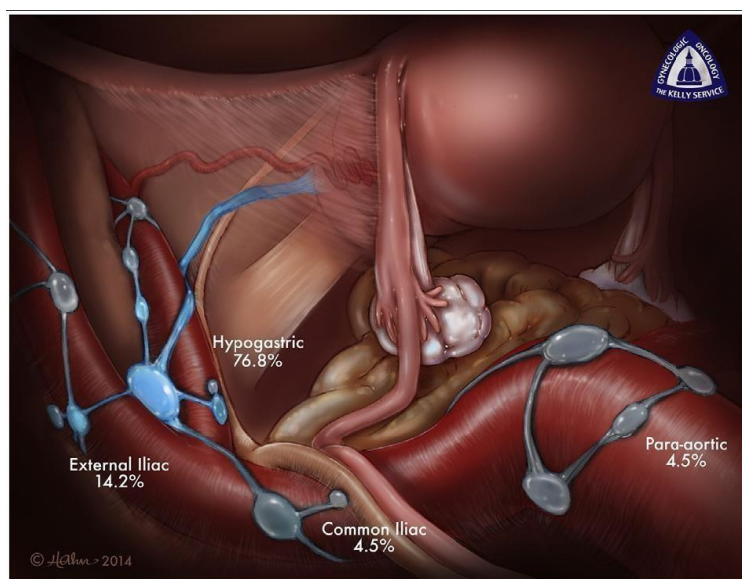


Рисунок 9 – Процент окрашивания СЛУ в различных локализация [12].

В ходе исследования было выявлено что СЛУ (и лимфатические протоки) лучше визуализировались у худых пациенток. И лучше визуализировались у полных пациенток при окрашивании ICG, чем при использовании ISB. Причины различий мультифакториальны, но основное значение имеет различная молекулярная масса. ICG лучше визуализировался в условиях висцеральной и забрюшинной жировой клетчатки. У 38/71 пациенток был использован ICG. Билатеральное окрашивание выявлено у 30/38 пациенток, окрашивание с одной стороны зафиксировано у 4/38 женщин, при этом у 3/38 пациенток окрашивания не произошло. Метастатически пораженные ЛУ были выявлены у 5/71 (7%) пациенток, которым была выполнена лимфаденэктомия. При этом все окрашенные ICG ЛУ были поражены опухолью. В таблице 3 приведена сравнительная характеристика публикаций по картированию СЛУ с 2012 по 2014 гг. с использованием современных красителей.

В работе R.W. Holloway et al. в исследование были включен 35 пациенток, которым были введены препараты ICG и ISB в шейку матки непосредственно перед установкой маточного манипулятора, после чего выполнена робот-ассистированная лимфаденэктомия с пангистерэктомией [47]. По результатам: у 27 (77%) пациенток были выявлены СЛУ окрашенные ISB и 34 (97%) пациентки, у которых СЛУ окрасились препаратом ICG. У 10 (28,6%) пациенток были выявлены метастазы в ЛУ, и 9 из них имели метастазы в СЛУ (в одном случае метастатически пораженный СЛУ не был выявлен). Только у 7 из 9 пациенток с вторичными изменениями, СЛУ были окрашены ISB, в то время как ICG окрасил СЛУ у всех 9 пациенток.

В работе E.C. Rossi et al. в исследовании участвовали 29 пациенток с диагнозом РЭ, которым была выполнена роботассистированная пангистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией [130]. 17 пациенткам была выполнена инъекция 1 мг препарата ICG в шейку матки, в другой группе 12 пациенток, которым 0,5 мг препарата ICG вводилось гистероскопически в эндометрий. Результаты были проанализированы. При введении в шейку матки СЛУ были выявлены в 82% (14/17) случаях, при введении в эндометрий окрашивание произошло в 33% (4/12)

СЛУ билатерально окрасились у 8/14 пациенток с инъекцией в шейку, парааортальные ЛУ выявились в 71% (10/14). У 2/4 пациенток, которым препарат вводился в эндометрий, СЛУ окрасились билатерально, и 3/4 были выявлены СЛУ в парааортальной области. В случае введения препарата в шейку матки был выявлен один ложноотрицательный результат.

Таким образом, анализируя современные литературные данные, можно заключить, что современным эффективным красителем в детекции СЛУ на сегодняшний день является ICG. При этом процент окрашивания СЛУ колеблется от 73 до 95% (таблица 4).

Другой, не менее важной проблемой является количество ложноотрицательных гистологических ответов при морфологическом исследовании СЛУ.

Таблица 4 – Частота окрашивания СЛУ у больных РЭ в зависимости от точки введения красителей

Исследование	Краситель	Точки введения	Окрашивание СЛУ
Jewell E.L. et al., 2014 [46]	ICG ISB	шейка (3, 9 часов)	188/197 (95%)
Sinno A.K. et al., 2014 [12]	ICG ISB	шейка (3, 9 часов)	59/71 (73%)
Rossi E.C. et al., 2013 [130]	ICG	шейка (3 часа) эндометрий	шейка 14/17 (82%) эндометрий 4/12 (33%)
Holloway R.W. et al., 2012 [47]	ICG ISB	шейка (3, 6, 9, 12 часов)	ICG 34/35 (97%) ISB 27/35(77%)

Действительно, гистологическое исследование удаленные СЛУ, как правило, происходит после фиксации. Так как основной методикой срочного гистологического исследования биоматериала является изучение свежезамороженных срезов, было установлено, что такая методика сопровождается большим количеством ложноотрицательных результатов. А кроме того, в процессе нарезки и процедуры замораживания часть материала может быть потеряна. Как правило, ЛУ исследует так называемым

«двустворчатым» методом, когда рассечение производят через центральную часть. Но в широкой практике морфологи, чаще всего, рассекают ЛУ параллельными срезами с интервалом в 2 мм (метод «ломтей хлеба») [46].

В ряде работ, рекомендуют дополнять традиционное морфологическое исследование ИГХ в случае отрицательного результата. По данным литературы, высокими чувствительностью и специфичностью обладает набор из антител, который, например, для меланомы включает S-100, HMB-45, Melan A и тирозиназу (PanMel+ (Biocare Medical, USA)), однако это дорогостоящая и технически более сложная методика [71]. Значимость ИГХ была показана в работе J.E. Gershenwald [64]. В исследование вошло 243 пациента с гистологически негативными СЛУ после стандартного окрашивания гематоксилином и эозином [64]. У 27 (11%) из них в отсроченный период развились как местные так и отдаленные метастазы; у 10 (4,1%) развились метастазы в зоне предшествующей биопсии СЛУ [64]. Пересмотр гистопрепаратов с использованием ИГХ окрашивания S-100 и HMB-45 показал наличие в СЛУ этих больных скрытых микрометастазов. Наличие метастазов в СЛУ является важным прогностическим фактором. Например, для меланомы кожи этот фактор входит в классификацию. В 2002 г. в классификацию меланомы кожи American Joint Committee on Cancer (AJCC) добавили определение регионарных микрометастазов (обозначаются буквой а) и макрометастазов (обозначаются буквой b). Макрометастазы – это клинически и/или радиологически определяемые метастазы в регионарных ЛУ, подтвержденные гистологически после выполнения терапевтической лимфодиссекции [152]. Микрометастазы – это клинически и радиологически неизмененные ЛУ, подтвержденные гистологически после выполнения биопсии СЛУ либо профилактической регионарной лимфодиссекции [152]. Согласно классификации AJCC 2009 года наличие микрометастазов в ЛУ может подтверждаться ИГХ [60]. В данной классификации микрометастаз в 1 СЛУ классифицируется как N1a, в 2 или 3 узлах – как N2a.

Однако поражение опухолевым процессом СЛУ может быть разным. Это

может быть, как единичная опухолевая клетка до замещения ЛУ опухолью. В связи с этим было сформировано несколько классификационных систем для более точного прогнозирования заболевания. Так, D.J. Dewar предложил классифицировать метастатическое поражение ЛУ в зависимости от микроанатомической локализации опухолевых клеток. Опухолевые клетки могут определяться субкапсулярно или в паренхиме ЛУ. Кроме того возможно и комбинированное поражение (субкапсулярное и паренхимальное). Другим типом мультифокального поражения ЛУ является выявление множественных опухолевых очагов в ЛУ диаметром >5 мм либо их экстракапсулярное распространение [152]. При субкапсулярной локализации микрометастазов меланомы не было выявлено ни одного случая поражения «не сторожевых» ЛУ, что является благоприятным прогностическим фактором [152].

Н. Starz разработал основу для так называемой S-классификации, где инвазия опухоли в СЛУ определяется расстоянием между внутренним слоем капсулы и клетками меланомы в его паренхиме [139].

С.Н. Kim et al. выполнили ретроспективное исследование, в которое вошли 508 пациенток с диагнозом РЭ, из них у 413 (81,3%) была диагностирована эндометриоидная аденокарцинома. Всем пациенткам было произведено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками, биопсией СЛУ и последующей тазовой лимфаденэктомией. Целью исследования было проведение ультрастадирования, т. е. выполнение двух дополнительных срезов в СЛУ, в котором на этапе интраоперационного исследования метастазов выявлено не было [94] (рисунок 10).

При анализе результатов определили, что у 35 больных были обнаружены метастазы в ЛУ при рутинном окрашивании СЛУ гематоксилином и эозином. Также у 6 пациенток были выявлены метастазы в несигнальном ЛУ. По результатам ультрастадирования у 23 (4,5%) больных были обнаружены метастазы, не определенные на этапе интраоперационного и послеоперационного гистологических исследований [94].

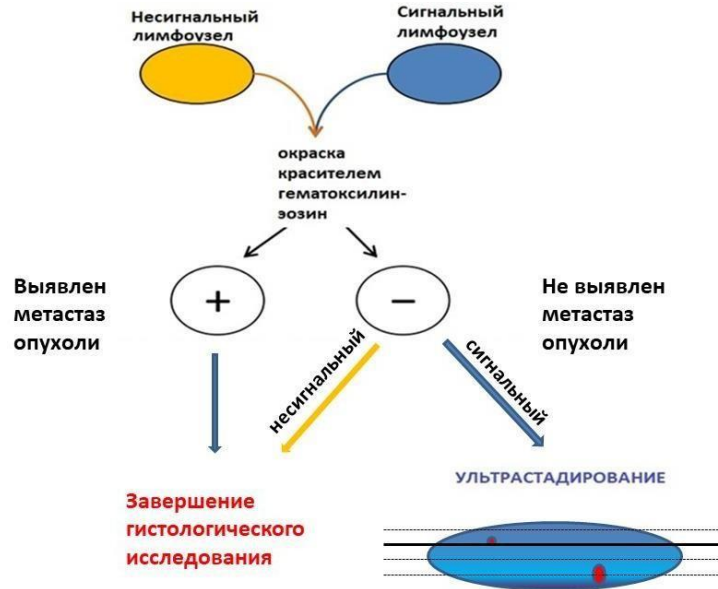


Рисунок 10 – Алгоритм ультрастадирования СЛУ [94].

В ряде лабораторий уже разработаны протоколы ультрастадирования для максимизации вероятности обнаружения микрометастазов в ЛУ путем увеличения количества серийных ступенчатых срезов, а также использованием ИГХ [43, 94].

Например, в двух работах негативный предиктивный уровень для СЛУ был продемонстрирован на уровне 100% в группе низкого риска метастазирования и >90% для группы высокого риска [128, 136]. Но, действительно ли ультрастадирование улучшает информативность в оценке пораженности СЛУ в сравнении со стандартной методикой биопсии СЛУ при заморозке?

Современный протокол ультрастадирования СЛУ был разработан сотрудниками патоморфологической лаборатории крупнейшего госпиталя в Южной Флориде Mount Sinai Medical Center. Протокол подразумевает перпендикулярные серийные срезы по 3 мм по длиннику ЛУ. Выбираются 4 уровня (ступеней) серийных ступенчатых срезов: 1, 3 и 4 уровни срезов окрашиваются стандартной методикой эозин-гематоксилин, для 2 уровня среза дополнительно выполняется ИГХ исследование с использованием антител цитокератинов AE1/AE3. Это так называемые общие цитокератины – антитела с широкой специфичностью к различным эпителиям, они могут применяться для дифференциальной диагностики рака с большинством не эпителиальных

опухолей. Антитела к общему цитокератину можно использовать для выявления микрометастазов или разбросанных опухолевых клеток в ЛУ и костном мозге.

При оценке по протоколу считали:

Микрометастаз: это метастаз рака в виде микроскопического очага или единичных опухолевых клеток размерами $\geq 0,2-2$ мм, обнаруженный в ЛУ при окраске эозином-гематоксилином и/или цитокератинами АЕ1/АЕ3 при ИГХ исследовании

Изолированные опухолевые клетки:

1. Это метастаз рака в виде микроскопического очага или единичных опухолевых клеток размерами $< 0,2$ мм, обнаруженный в ЛУ при окраске эозином и гематоксилином и/или цитокератинами АЕ1/АЕ3 при ИГХ исследовании.

2. Единичные/изолированные цитокератин-позитивные клетки обнаруженные в лиматическом узле. Эти клетки могут окрашиваться/не окрашиваться эозином-гематоксилином. При обнаружении метастаза опухоли РЭ любого размера в СЛУ, исключая изолированные опухолевые клетки ($\leq 0,2$ мм), и микрометастазы (0,2-2 мм), такой СЛУ считался положительным (СЛУ+). Не сигнальный (неСЛУ) также нарезались по 3 мм по длиннику ЛУ на одном уровне и окрашивался эозин-гематоксилином. На основании выполненных работ авторами было заключено, что наличие микрометастаза/изолированных опухолевых клеток в СЛУ у больных РЭ является значимой патоморфологической находкой и статистически достоверно ассоциируется с лимфоваскулярной инвазией и глубиной инвазии опухоли в миометрий матки.

Каково же практическое значение ультрастадирования в методике детекции СЛУ? В статье M. Colleoni et al. описаны результаты использования метода детекции СЛУ у 1 959 больных РМЖ, где описан меняющийся статус СЛУ при ультрастадировании [146]. Эти данные позволили провести корреляции между меняющимся статусом СЛУ при ультрастадировании и отдаленными результатами лечения. Автор доложил, что у пациенток получавших адьювантную ХТ после операции и обнаруженными в ходе ультрастадирования микрометастазов в виде изолированных опухолевых клеток наблюдался меньший

период без прогрессирования в сравнении с теми пациентками, у которых в ходе ультрастадирования статус СЛУ не поменялся, т.е. не обнаружены ни микрометастазы ни изолированные опухолевые клетки [146].

Другая работа, также посвященная ассоциативным связям между ультрастадированием и отдаленными результатами у больных РМЖ, представлена была S. Imoto et al., где он доложил о противоположных результатах детекции СЛУ у 165 больных. По данным автора, наличие в СЛУ изолированных опухолевых клеток не влияло на раннее развитие локо-регионарного рецидива или отдаленного метастазирования [78]. К сожалению, на сегодняшний день аналогичных работ для больных РЭ нет как в зарубежной, так и отечественной литературе. Поэтому значение обнаружения изолированных опухолевых клеток для больных РЭ неясно.

В работе Blakely с соавт., продемонстрирована корреляционная связь наличия микрометастаза в СЛУ при ультрастадировании только с лимфоваскулярной инвазией опухоли, что в свою очередь может косвенно указывать на неблагоприятный прогноз лечения этой категории больных [26]. Глубина инвазии в миометрий матки важный параметр, который также ассоциировался с наличием микрометастазов в СЛУ и приводил к рестадированию заболевания и влиял на дальнейшее адъювантное лечение пациенток, таким образом можно сказать, что выявление при ультрастадировании микрометастаза и изолированных опухолевых клеток указывало на скрытый потенциал первичного очага опухоли к большему распространению, а тем самым увеличивало вероятность развития рецидива заболевания. Однако все рассуждения в этой работе носят гипотетический характер и отдаленные результаты не изучались [26].

В мета-анализе 2017 года (рисунок 11) в который вошли 44 исследования, с 2,236 суммарным количеством больных билатеральное окрашивание СЛУ при помощи различных методик составило 59% (СІ: 48-64%) в 26 исследованиях. Это может объясняться тем, что матка расположено центрально относительно своей регионарной лимфосистемы и отток от органа осуществляется как в правые,

так и левые подвздошно-тазовые ЛУ. В представленном мета-анализе, уровень билатерального окрашивания СЛУ составил от 89% (в исследовании Martinelli F. et al.) до 19% (в исследовании Torné A. et al.) [108, 162]. Учитывая высокий процент билатерального окрашивания СЛУ, представленного в изучаемых работах, методику картирования СЛУ имеет смысл обязательно внедрить в рутинную практику.

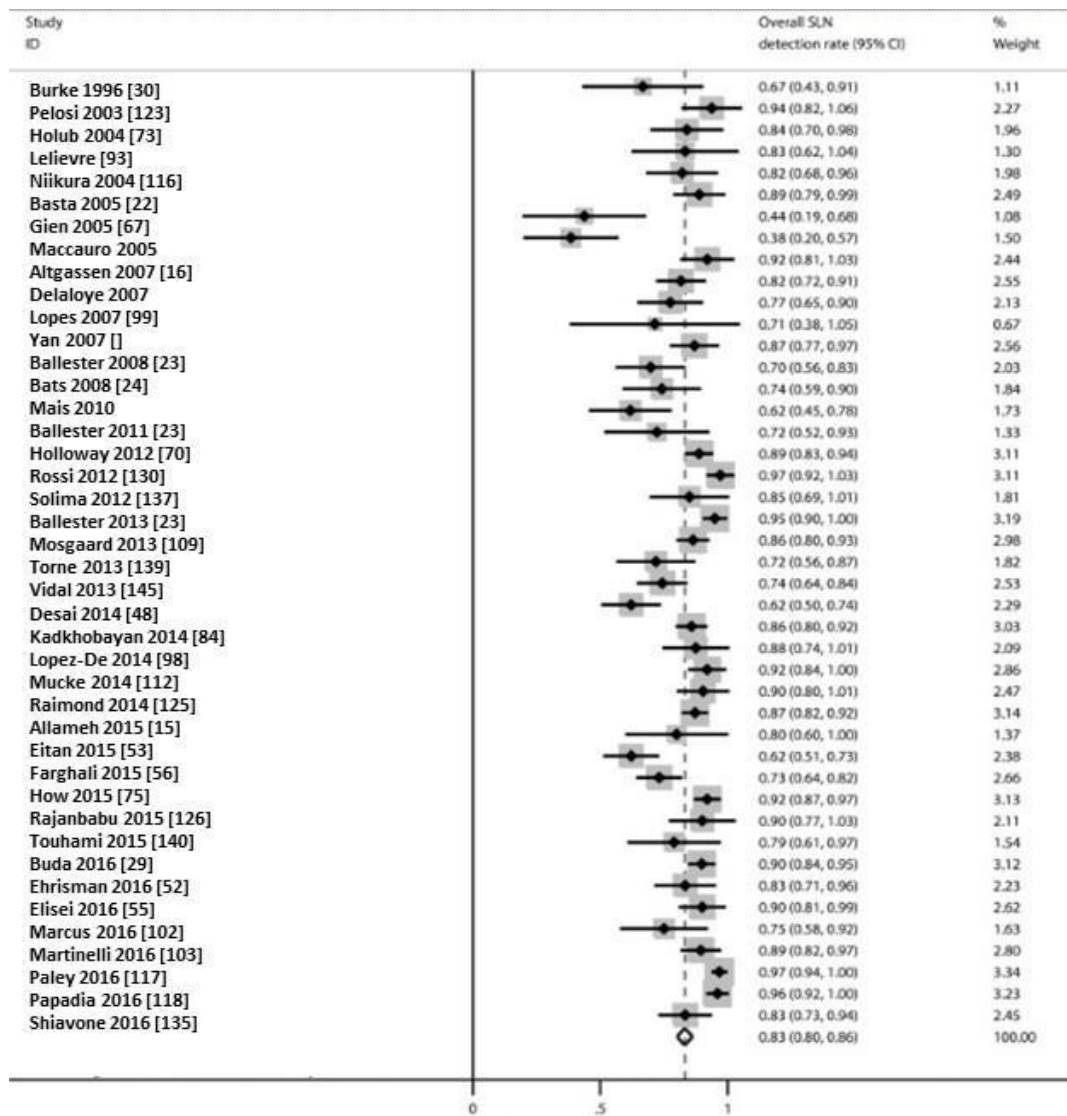


Рисунок 11 – Мета-анализ 44 исследований окрашивание СЛУ при помощи различных методик.

Нужно отметить, что предыдущий мета-анализ фокусировался на низкой диагностической воспроизводимости у больных РЭ. Так, А. Kong et al. докладывал о низкой специфичности метода не превышающем 78% (95% CI: 73-84%) (в мета-анализ вошло суммарно 1,101 пациенток) [21]. В тоже время мета-

анализ, проведенный M. Ballester et al., показал как низкую специфичность, так и низкую чувствительность метода детекции СЛУ: 77.8% (95% CI: 74-82%) и 89% (95% CI: 83-93%) соответственно (в мета-анализ вошло суммарно 2,071 человек) [140].

Таким образом, в сравнении с предыдущими мета-анализами, анализ литературы, представленный Hefeng Lin et al., продемонстрировал более высокую специфичность и чувствительность метода детекции СЛУ: 83% (95% CI: 80-86%) и 91% (95% CI: 87-95%) соответственно. Кроме того, в настоящей работе представлены более свежие данные.

Важно отметить, что последний мета-анализ выявил лучшую чувствительность и специфичность метода детекции СЛУ для лапароскопической и роботизированной хирургии, в сравнении с открытой. В частности, пилотное исследование, представленное V. Mais et al., говорит о преимуществах лапароскопии в сравнении с открытой хирургией для идентификации СЛУ, что может быть связано с задержкой во времени между введением препарата и его визуализацией [53].

Кроме того, многие исследования убедительно демонстрируют лучшую чувствительность и специфичность метода детекции СЛУ при использовании красителя ICG, в сравнении с другими красителями. Действительно, многие авторы указывают на низкую диагностическую значимость красителя ISB, а частота аллергических реакций на этот краситель составило 0,14-3% больных, у которых наблюдалась уртикарная сыпь, эритема, случаи кардиоваскулярного коллапса и анафилактического шока [59, 134].

Другой мета-анализ, представленный E. Raimond, показал, что эффективность картирование СЛУ у больных РЭ при помощи ICG эквивалентна комбинированному использованию двух красителей совместно – изосульфана голубого и технеция 99m [55].

Таким образом, рост интереса к флуоресцентному красителю ICG за последние годы связан с его уникальной трассирующей способностью и

высокими лимфотропными качествами. При этом изучение эффективности ICG в детекции СЛУ у больных РЭ в проспективных исследованиях в России на сегодняшний момент нет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование

В исследование вошли 100 больных с морфологически верифицированным РЭ с клинически установленными стадиями T1a-2NxM0, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с сентября 2015 года по сентябрь 2017 года. Все пациентки после детального ознакомления с целями, задачами и дизайном исследования (рисунок 12) подписали текст информированного согласия. Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

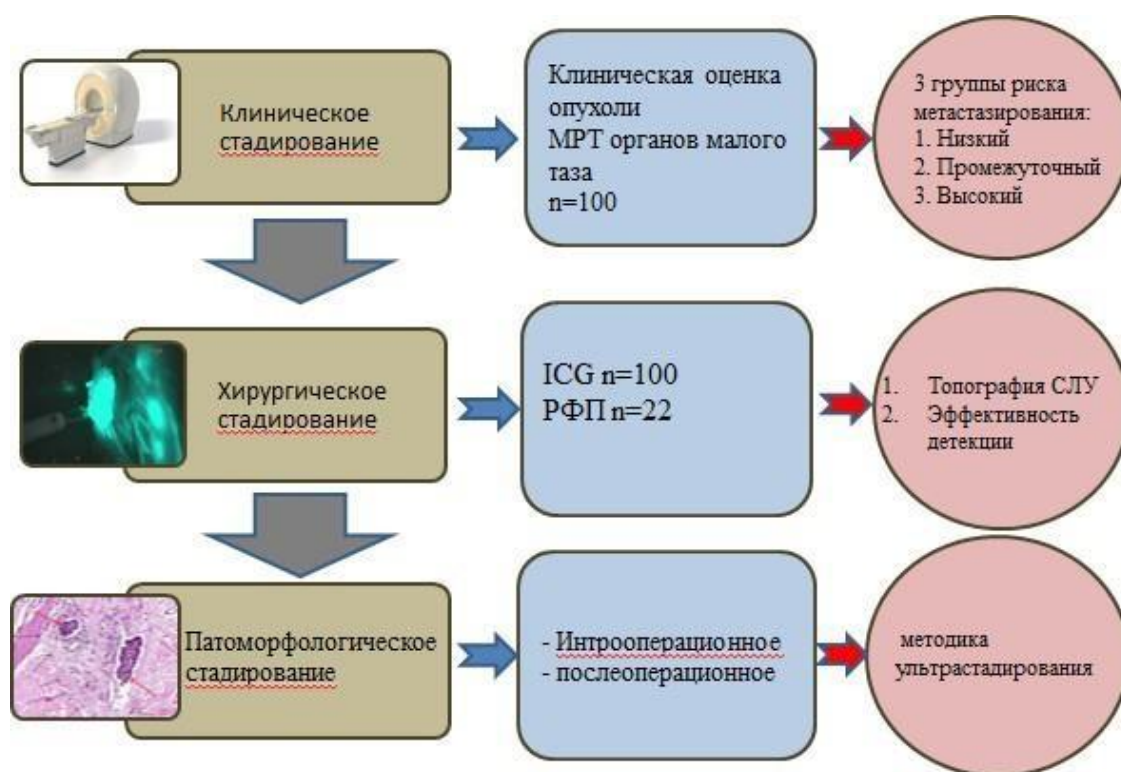


Рисунок 12 – Дизайн исследования.

Для клинического стадирования РЭ использовали классификации Международной Федерации Акушеров и Гинекологов (FIGO, 2009)

и классификации злокачественных опухолей TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.). В перечень клинико-диагностических обследований вошли общеклинические анализы, УЗИ и МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, а также морфологическое исследование материалов диагностического выскабливания полости матки и цервикального канала, а так же оценка соматического статуса больных. Гистологический тип опухоли определяли согласно морфологической классификации злокачественных опухолей тела матки (ВОЗ, 2013 г.).

У большинства больных выявлена IV стадия заболевания (51,0%). При этом IA и II стадии составили 45,0% и 3,0%, и у 1-й пациентки выявлена IIIA стадия заболевания (таблица 5).

Таблица 5 – Клиническая характеристика пациенток РЭ, вошедших в исследование (n=100)

Характеристика	Больные РЭ (n=100)
Средний возраст	60,8 (33-82)
Клиническая стадия (FIGO)	
IA	45 (45%)
IB	51 (51%)
II	3 (3%)
IIIA	1 (1%)
Статус регионарных ЛУ	
N0	95 (95%)
N1	5 (5%)
Гистологический тип	
Эндометриоидная аденокарцинома	87 (87%)
Серозный рак	6 (6%)
Светлоклеточный рак	2 (2%)
Муцинозный рак	1 (1%)
Смешанная аденокарцинома	3 (3%)
Недифференцированный рак	1 (1%)
Степень дифференцировки опухоли	
G1	44 (44%)
G2	42 (42%)
G3	14 (14%)
Индекс массы тела	35,3 (25,9-46,6)
Инвазия в миометрий (по данным МРТ)	
<½ миометрия	55 (55%)
>½ миометрия	45 (45%)
Группы риска:	
Высокий	24 (24%)
Промежуточный	39 (39%)
Низкий	37 (37%)

Вся выборка пациенток была разделена на 3 группы, рекомендованные FIGO относительно риска метастазирования первичной опухоли в регионарные ЛУ: высокий, промежуточный и низкий. В группу высокого риска вошли пациенты с агрессивным гистологическим типом опухоли (серозная и светлоклеточная карциномы), аденокарцинома с низкой дифференцировкой опухоли, большими размерами и глубокой инвазией опухоли в миометрий. К промежуточному риску отнесли пациенток, у которых наблюдался эндометриоидный тип опухоли с умеренной дифференцировкой, а также расположение опухоли в верхней трети полости матки, и глубокая инвазия в миометрий. Пациентки, входящие в группу низкого риска имели высокую или умеренную дифференцировку опухоли без признаков инвазии в миометрий (таблица 5).

Возраст больных РЭ варьировал от 33 до 82 лет, при этом больные в возрастном диапазоне от 60 до 69 лет преобладали в нашей выборке: 46/100 (46%) (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение больных РЭ по возрасту

Возраст	Число больных абс. (%)
<50 лет	9 (9%)
50-59 лет	31 (31%)
60-69 лет	46 (46%)
70-79 лет	10 (10%)
>80 лет	4 (4%)
ВСЕГО	100

Большинство больных РЭ (91%) находились в пери- и постменопаузе, только 9% пациенток были моложе 50 лет (таблица 6).

У большинства больных диагностирована эндометриоидная аденокарцинома эндометрия (87%), у 6-ти пациенток – серозный рак, у двух – светлоклеточный рак, у одной – муцинозный рак, у трех выявлена смешанная

форма аденокарциномы, у одной пациентки – недифференцированная ($p>0,05$) (таблица 5).

В группе высокого и промежуточного риска метастазирования в регионарные ЛУ преобладал диапазон возраста от 60-69 лет: 16/24 (67%), средний возраст $65,2\pm 1,5$ лет и 20/39 (51%), средний возраст $60,7\pm 1,3$ лет соответственно. При этом в группе низкого риска преобладающий возрастной диапазон достоверно отличался и составил от 50 до 59 лет: 16/37 (43%) средний возраст $57,9\pm 1,2$ лет ($p=0,014$; $p=0,003$ при сопоставлении с группой только высокого риска) (таблица 7).

Согласно классификации степени ожирения по ИМТ ВОЗ 1997 года (таблица 8) все пациентки с диагнозом РЭ, вошедшие в настоящее исследование, распределили по степеням ожирения.

Таблица 7 – Распределение больных РЭ по возрасту в зависимости от риска метастазирования

Группы	Возраст										P (χ^2)
	до 50 лет		50-59 лет		60-69 лет		70-79 лет		старше 80 лет		
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	
Высокий риск (n=24)	–	–	3	12%	16	67%	4	17%	1	4%	0,014
Промежуточный риск (n=39)	3	8%	12	31%	20	51%	4	10%	–	–	
Низкий риск (n=37)	6	16%	16	43%	10	27%	2	6%	3	8%	

Таблица 8 – Классификация степени ожирения по ИМТ и риску сопутствующих заболеваний по ВОЗ (1997 г.)

Типы ожирения	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	имеется риск других заболеваний
Нормальная масса тела	18,5-24,9	обычный
Избыточная масса тела	25,0-29,9	повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	очень высокий
Ожирение III степени	>40,0	чрезвычайно высокий

Необходимость этого распределения обусловлено особенностями окрашивания СЛУ в группе больных с выраженной жировой тканью. Для нашего исследования было важно учесть корреляционные отношения между эффективностью окрашивания СЛУ и степенью ожирения.

2.2 Методы клинического стадирования

Для сравнительной оценки эффективности лучевых методов обследования в диагностике метастазов в ЛУ у пациентов с РЭ в настоящем исследовании предпочтение отдали методу магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза и парааортальной области как методу высокой информативной технологии получения снимков на основе РЧ-волн изображений мягкотканых структур, с элементами функциональной характеристик. Для этого выделили основные МРТ-критерии патологических изменений ЛУ:

1. Внутренняя структура ЛУ не визуализируется. Если они не увеличены, то нет оснований подозревать патологические изменения в них.
2. Увеличение ЛУ относительно принятой верхней границы не означает их специфического поражения и может быть обусловлено также реактивной гиперплазией и воспалением. Лимфатические узлы, увеличенные за счет

гранулематозных воспалений и метастатических поражений выглядят одинаково (предел специфичности). Нет оснований подозревать патологические изменения в них.

3. Увеличение ЛУ относительно принятой верхней границы и обнаруживаемая зона некроза в центре ЛУ, более отчетливо выступающая при контрастировании, поэтому нельзя отвергнуть патологические изменения в них.
4. Потеря четких контуров увеличенных ЛУ вплоть до формирования конгломератов, в которых не дифференцируются отдельные узлы, наблюдается при их явном метастатическом изменении.

Пороговый размер ЛУ, выше которого они расцениваются как увеличенные, выбирается так, чтобы сделать достаточно высокими и чувствительность, и специфичность. Чаще всего за него принимают 10 мм, хотя он может отличаться для разных анатомических областей.

В связи с описанными выше особенностями оценки патологических изменений в ЛУ все вошедшие в исследования больные РЭ по результатам предоперационного МРТ исследования были разделены на 4 группы (таблица 9).

Таблица 9 – МРТ оценка состояния тазовых ЛУ у больных РЭ (n=100)

Увеличение/ структурное изменение ЛУ:	Число больных	%
– менее 10 мм без структурного изменения (расценены как не измененные)	64	64%
– более 10 мм см без структурного изменения (расценены как не измененные)	29	29%
– более 10 мм со структурного изменения (расценены как подозрительные)	2	2%
– явно увеличенные (15-20-25 мм) и явно со структурным изменением (метастатическое поражение однозначно)	5	5%
ВСЕГО	100	

После получения данных окончательного патоморфологического исследования удаленных тазовых ЛУ методом сводных таблиц производилась оценка количества истинно положительных, истинно отрицательных, ложноположительных, ложноотрицательных случаев. Диагностическая эффективность метода рассчитывалась по стандартным критериям: чувствительность, специфичность, точность, в соответствии с рекомендациями научной группы ВОЗ (Женева, 1992 г.), по следующим формулам:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%;$$

$$\text{специфичность} = \text{ИО} / (\text{ЛП} + \text{ИО}) \times 100\%;$$

$$\text{точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%.$$

Считали: истинно положительными (ИП) примерами случаи совпадения диагноза по методу МРТ и патоморфологической картине, истинно отрицательными (ИО) – случаи отсутствия метастаза при исследовании МРТ и гистологическом заключении. Ложноположительный (ЛП) результат (гипердиагностика) выставлялся при несовпадении положительного результата исследования отрицательной гистологической картине, ложноотрицательный (ЛО) – при несовпадении отрицательного результата метода положительному исходу по гистологическому материалу.

2.3 Хирургическое лечение больных раком эндометрия с детекцией сигнальных лимфатических узлов

Всем 100 больным, вошедшим в исследование, выполнялось хирургическое лечение в объеме экстирпация матки с придатками и полной подвздошно-тазовой лимфодиссекцией лапароскопическим доступом.

У 7 пациенток объем хирургического лечения был расширен до оментэктомии в связи с гистологическим типом опухоли: у 6 больных была выявлена серозная карцинома и у одной пациентки отмечалась низкодифференцированная карцинома с глубокой инвазией в миометрий.

Все хирургические вмешательства выполнялись эндовидеохирургическим доступом под эндотрахеальным наркозом, пациенты на операционном столе фиксировались в положении Тренделенбурга. Больным устанавливалось 4 троакара: первый троакар (10 мм) вводился параумбиликально для оптической системы, последующие (5 мм) – в подвздошных областях и над лобком (рисунок 13).

Применение маточного манипулятора позволяет предотвратить потерю газа на этапе пересечения сводов влагалища благодаря наличию 3-х резиновых колец для герметичной фиксации тканей.



Рисунок 13 – Точки введения троакаров.

На первом этапе операции пересекались круглые маточные связки, а затем раскрывались листки париетальной брюшины малого таза с проникновением в забрюшинное пространство. Затем выполнялась латеральная лимфодиссекция правого и левого параметриев, диссекция мочевого пузыря. Хирургическое

вмешательство завершалось пересечением связочного аппарата матки со вскрытием заднего листка широкой связки матки, пересечением крестцово-маточных связок, коагуляцией и пересечением маточных сосудов и далее матка отсекалась от стенок влагалища и макропрепарат извлекался через влагалище. Операция завершалась ушиванием культи влагалища с наложением двух 8-образных викриловых (Vicryl 0) швов, затягивавшихся экстракорпорально с помощью пушера.

Латеральной лимфодиссекцией при РЭ считают удаление ЛУ, сопровождающих наружные подвздошные и запирающие сосуды, расположенные краниально и каудально по отношению к запирающему нерву, а также ЛУ медиальнее и латеральнее внутренней подвздошной артерии. При выполнении латеральной лимфодиссекции учитывался анатомический лимфоотток от тела матки. Лимфоотток от матки сопоставим с кровообращением по венам и осуществляется вдоль магистральных сосудов малого таза. В настоящее время определяют четыре основных пути лимфатического дренажа матки [9]:

1. Лимфатические сосуды первой (нижней) группы, отводящие лимфу примерно от нижней трети матки, располагаются в основании широкой связки матки и вливаются в наружные и общие подвздошные ЛУ.
2. Лимфатические сосуды второй (верхней) группы отводят лимфу от дна матки и верхней трети тела матки: внутренние и бифуркационные подвздошные ЛУ.
3. Лимфатические сосуды третьей (передней) группы отводят лимфу от передней поверхности тела и шейки матки лимфа оттекает во внутренние подвздошные, а затем последовательно в общие подвздошные.
4. Лимфатические сосуды четвертой (задней) группы отводят лимфу от задней поверхности тела и шейки матки. Лимфа поступает в крестцовые и пресакральные ЛУ (латеральные и области крестца, медиальная цепочка общих подвздошных ЛУ).

В своем исследовании для описания топографии СЛУ использовали следующие обозначения ЛУ малого таза (рисунок 14):

- общие подвздошные узлы – окружают общие подвздошные сосуды, образуя медиальную, промежуточную и латеральную цепочки узлов. Медиальные цепочки ЛУ правой и левой сторон заканчиваются в парааортальных узлах, расположенных ниже бифуркации аорты. Общие подвздошные узлы принимают лимфу от наружных и внутренних подвздошных ЛУ;
- бифуркационные узлы – располагаются в области бифуркации общей подвздошной артерии на внутреннюю и наружную подвздошные артерии;
- наружные подвздошные узлы – располагаются вдоль наружных подвздошных сосудов и образуют медиальную, промежуточную и латеральную цепочки узлов. В месте разделения общей подвздошной артерии на наружную и внутреннюю артерии находятся бифуркационные узлы;
- внутренние подвздошные узлы – располагаются по ходу внутренней подвздошной артерии и ее ветвей;
- запираательные узлы – располагаются по ходу одноименных сосудов.

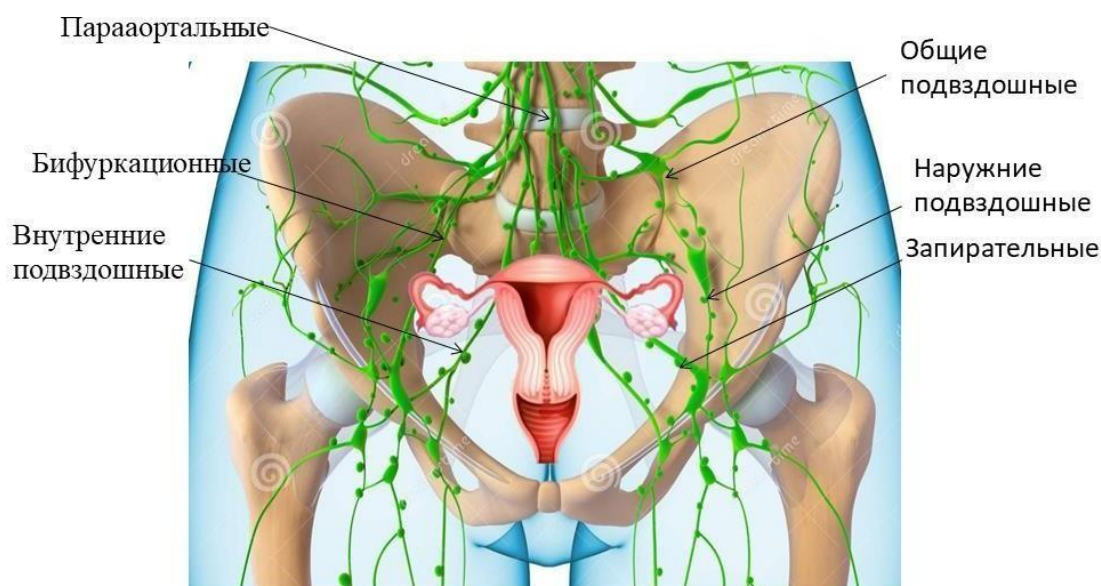


Рисунок 14 – Локализация ЛУ малого таза.

Тазовая лимфаденэктомия выполнялась с учетом латерального (*m. psoas*) и медиального (*a. umbilicalis*) ориентиров. Препаровку тканей продолжали в дистальном направлении до уровня внутреннего пахового кольца и ЛУ бедренного канала Клоке.

Брюшина не ушивалась для предотвращения образования лимфоцеле (кистозной лимфангиомы). После завершения тазовой лимфаденэктомии выполнялся тщательный гемостаз, малый таз дренировался полихлорвиниловым дренажом, выведенным через правое или левое боковые троакарные отверстия. После разрешения пневмоперитонеума троакары из брюшной полости извлекались под непосредственным визуальным контролем.

2.4 Протокол визуализации лимфатических узлов препаратом индоцианин зеленый

В исследование вошли 100 больных РЭ. Всем больным непосредственно перед введением маточного манипулятора, в шейку матки вводился ICG (25 мг препарата разведенного в 10 мл воды для инъекций). Препарат вводился в строму шейки матки при помощи шприца в стерильных условиях в области 3 и 9 часов условного циферблата (рисунок 15).

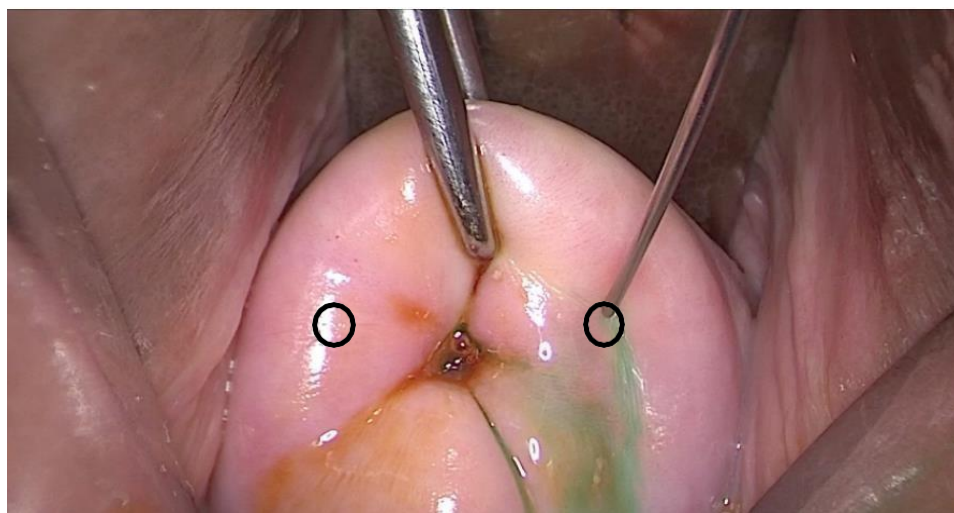


Рисунок 15 – Точки введения ICG.

Далее в полость матки устанавливался маточный манипулятор. Следующим этапом производилось вскрытие брюшины над подвздошными сосудами и запирающей ямкой с обеих сторон (рисунок 17).

Далее камера переводилась в инфракрасный режим (режим ICG) для

визуализации окрасившихся СЛУ (рисунок 16, 18).

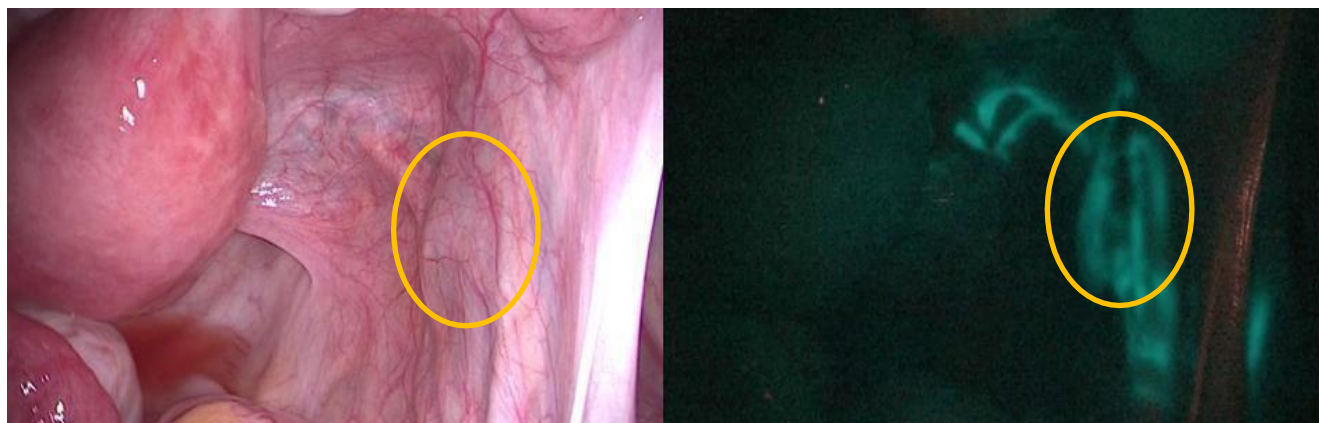


Рисунок 16 – Определение СЛУ через париетальную брюшину путем наблюдения в NIR диапазоне. Интраоперационные изображения, полученные в режиме белого света (слева) и в режиме NIR/ ICG (справа).

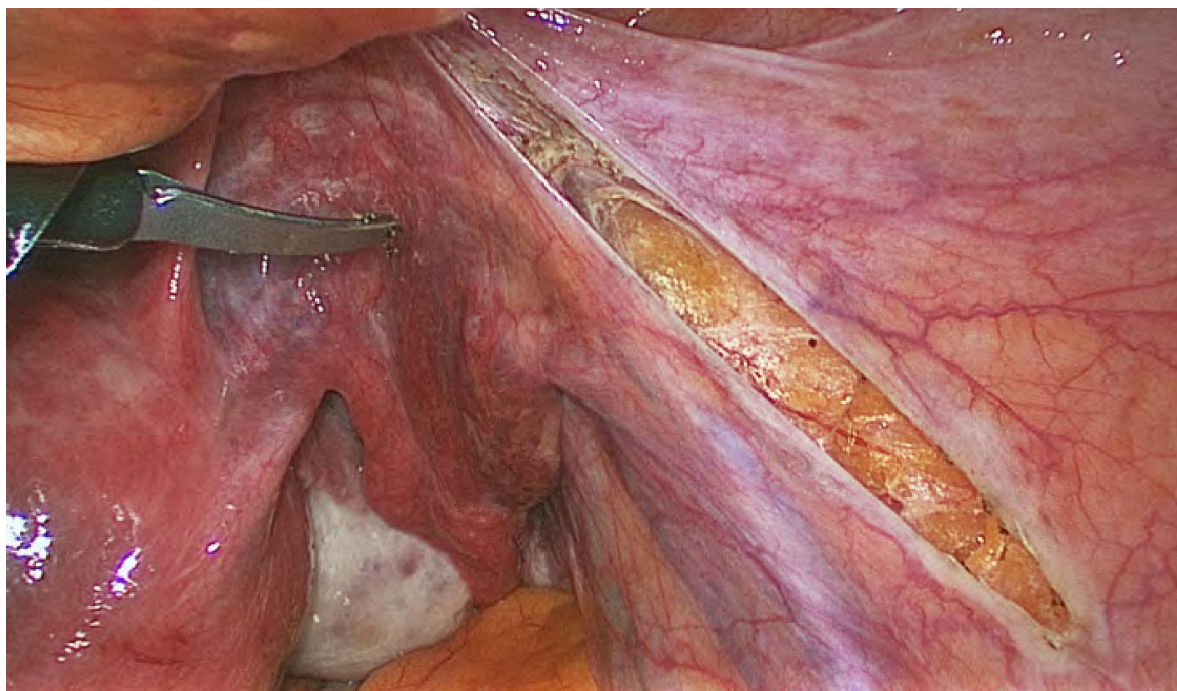


Рисунок 17 – Тазовую часть брюшины разрезают в краниальном направлении, через поясничную мышцу, параллельно и латерально к придаткам и воронко-тазовой связке, чтобы получить доступ к забрюшинному пространству тазовой области.

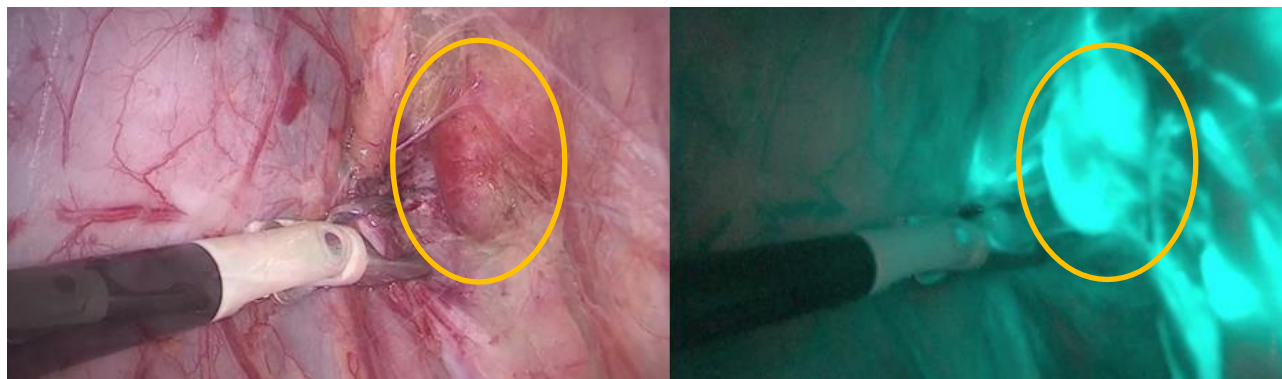


Рисунок 18 – Определение СЛУ после диссекции путем наблюдения в ближнем инфракрасном (NIR) диапазоне. Интраоперационные изображения, полученные в режиме белого света (слева) и в режиме NIR/ ICG (справа).

Первые окрашенные ЛУ с обеих сторон во всех случаях (рисунок 19) помещались в EndoBag и извлекались из брюшной полости.

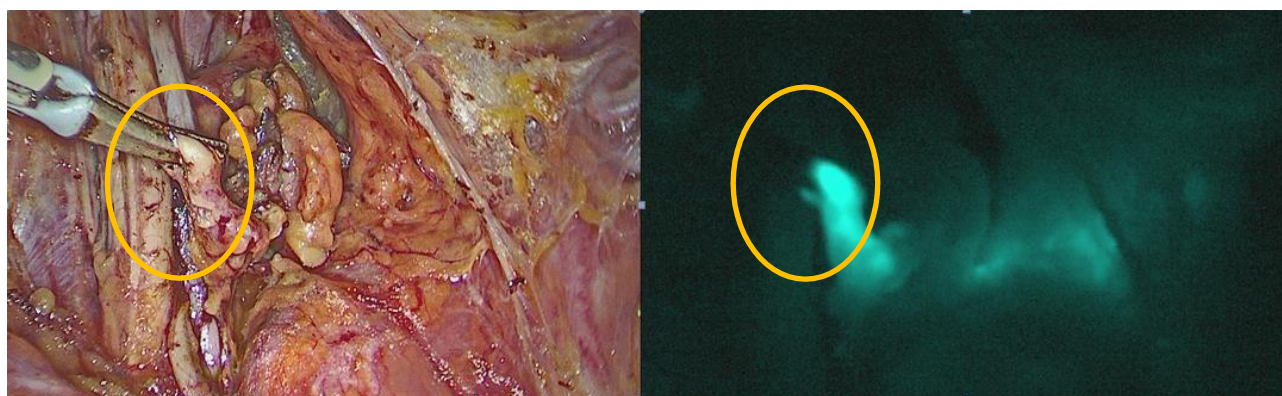


Рисунок 19 – СЛУ удаляют из брюшной полости и отправляют на гистопатологический анализ. Интраоперационные изображения, полученные в режиме белого света (слева) и в режиме NIR/ ICG (справа).

Следующим этапом у 22 пациенток проводили оценку извлеченных окрашенных узлов аппаратом GammaFinder. Оценивалось наличие радиоактивности препарата в ЛУ, далее производилось интраоперационное гистологическое исследование СЛУ. Вне зависимости от результатов гистологического заключения всем больным выполнялась тотальная тазовая лимфаденэктомия. Лимфатические узлы после завершения диссекции помещались

в контейнер. Завершающим этапом выполнялась экстирпация матки с придатками. Препараты из брюшной полости удалялись через влагалище. Влагалище ушивалось узловыми швами. Перед отправкой удаленных тазовых ЛУ на морфологическое исследование производилось маркирование анатомических групп.

2.5 Протокол визуализации лимфатических узлов радиофармпрепаратом

Пациенткам, вошедшим в исследование (n=22), выполнялось введение 740-860 МБк меченного Технецием 99м коллоидного радиофармпрепарата (РФП) с диаметром частиц 1 000 нм. РФП изготавливали непосредственно перед использованием. Введение РФП производилось стерильным шприцом в шейку матки на 3 и 9 часов условного циферблата в объеме 0,5 мл. Через 3 часа после введения РФП радионуклидная визуализация лимфатических узлов выполнялась в виде серии статических изображений на аппарате Siemens с системой ОФЭКТ/КТ. При анализе ОФЭКТ/КТ изображений отмечалось количество и локализация ЛУ, накапливающих радиоколлоиды (рисунок 20).

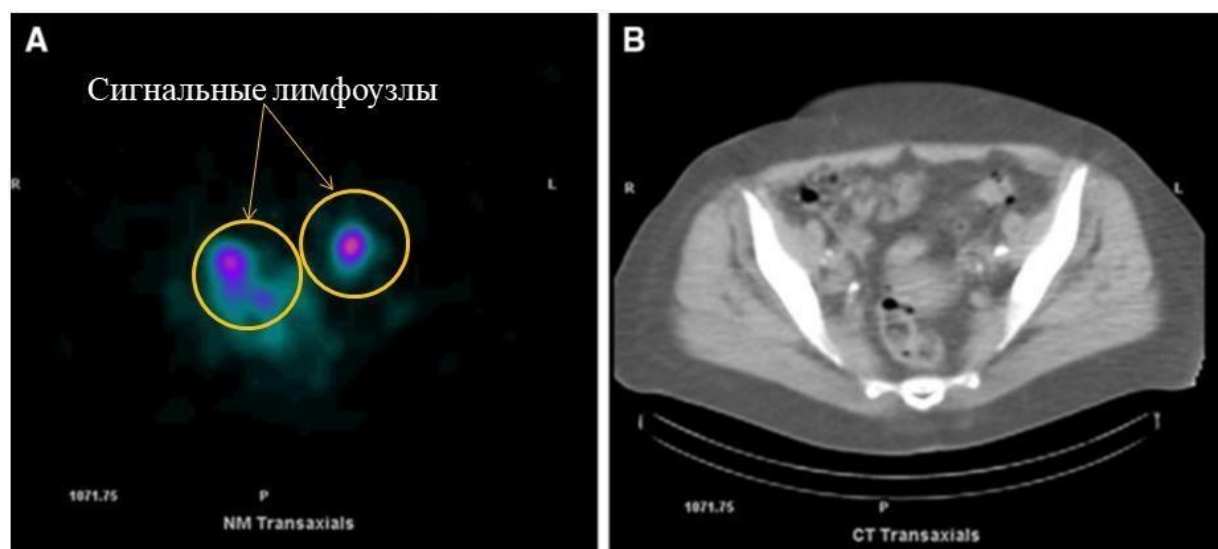


Рисунок 20 – Выявленные СЛУ при выполнении ОФЭКТ-КТ.

После этого в течение 2-24 часов после введения РФП, вместе с

лимфатической жидкостью происходит транспорт РФП в ЛУ, непосредственно связанные с опухолью, так называемые СЛУ. В этот временной диапазон пациентке выполнялось ОФЭКТ/КТ после наложения, которое проводится на аппарате Siemens Symbia.

При анализе динамических сцинтиграфических изображений отмечалось количество и локализация ЛУ, накапливающих радиопрепарат. Определялись как СЛУ, которые соответствовали хотя бы одному из следующих критериев: единственный ЛУ, накапливающий радиофармпрепарат; первый визуализированный ЛУ; ЛУ связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов. Все другие ЛУ, визуализированные в той или иной анатомической области после появления в данной области СЛУ рассматривались как ЛУ 2 и 3 порядков.

2.6 Протоколы патоморфологического исследования сигнальных лимфатических узлов

Первым этапом морфологического исследования – интраоперационное гистологическое исследование СЛУ с использованием свежемороженых срезов. Обычно ЛУ рассекался через центральную часть («двустворчатый» метод). Далее производилась гистологическая оценка СЛУ.

Вторым этапом проводилась фиксация всех препаратов 10% раствором формалина и далее выполнялось послеоперационное гистологическое исследование парафиновых блоков с окраской гематоксилином и эозином СЛУ и неСЛУ.

Третьим этапом являлся протокол ультрастадирования. У 20 пациенток после фиксации в нейтральном формалине 10% биоптат разрезали на фрагменты толщиной более 5-6 мм, его оставляют в фиксаторе на 2-3 часа для уплотнения, после чего рассекают на пластины толщиной не более 2-3 мм и помещают в свежий раствор фиксатора. После этапа обезвоживания осуществлялась заливка в

парафин. Далее, выполняли серийные срезы с шагом 2 мм и последующем окрашиванием гематоксилином и эозином. При выполнении ИГХ исследования после удаления парафина со срезов и 30 минутной инкубации в термостат при 56° С их повторно гидратировали в абсолютном спирте. Эндогенную пероксидазную активность блокировали в 3% растворе перекиси водорода в дистиллированной воде в течение 5 мин при комнатной температуре. После просушки наносили на каждый срез антитела цитокератина AE1/AE3 и инкубировали в течение 30-60 мин при 37° С.

2.7 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с применением электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0 и пакета SSPC 13.0. Корреляции между категориальными показателями устанавливали путем использования критерия χ^2 . Для оценки отношения шансов риска метастазирования РЭ в тазовые ЛУ использовали двусторонний критерий Фишера, а значения p после применения поправки Бенджамини – Хохберга.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**3.1 Чувствительность и специфичность методов лучевой диагностики в определении регионарного метастазирования у больных раком эндометрия**

Все вошедшие в исследования больные РЭ по результатам предоперационного МРТ исследования были разделены на 4 группы, в которых проводили сравнение статуса ЛУ, как клинического, так и патоморфологического (таблица 10). Высокий тканевой контраст при МРТ позволяет лучше оценить патологические изменения на фоне анатомических структур и создает возможность точного определения локализации и распространенности опухолевых изменений в полости матки. В нашем исследовании, при оценке размера и глубины инвазии первичной опухоли в миометрий данные МРТ органов малого таза полностью совпадали с данными послеоперационного патоморфологического исследования (таблица 10). Точность метода МРТ в оценке размера первичной опухоли и глубины инвазии опухоли в миометрий составила 100%.

У 11 пациенток с выявленными метастазами в тазовых лимфатических узлах метод МРТ диагностики определил структурные изменения только в 5 случаях. При этом у 2 пациенток с измененными по данным МРТ лимфоузлами метастазов обнаружено не было (таблица 10). Для расчета чувствительности и специфичности методов лучевой диагностики поражения тазовых ЛУ при РЭ первым этапом определяли априорную вероятность метастатического поражения ЛУ, оцененную с помощью МРТ органов малого таза с в/в контрастированием. Второй этап – использование информации патоморфологического исследования с целью коррекции априорной вероятности и построения апостериорных суждений.

Таблица 10 – Сравнение МРТ и патоморфологического исследования в оценке

групп риска по метастазированию в тазовые ЛУ у больных РЭ

Параметр исследования	МРТ		Гистологическое исследование		P (χ^2)
	число пациенток	%	число пациенток	%	
Размер первичной опухоли					
– менее 2 см	23	23%	24	4%	0,985
– более 2 см	56	56%	55	55%	
– вся полость матки	21	21%	21	21%	
Глубина инвазии в миометрий					
<1/2 миометрия	55	5%	55	55%	1,0
>1/2 миометрия	45	45%	45	45%	
ВСЕГО	100		100		
Увеличение/структурное изменение ЛУ:			Метастатическое поражение		
– менее 1,5 см без структурного изменения (расценены как неизменные)	64	64%	1	1,6%	0,0001
– более 1,5 см без структурного изменения (расценены как неизменные)	29	29%	5	17,2%	
– более 1,5 см со структурного изменения (расценены как подозрительные)	2	2%	1	50%	
– явно увеличенные и явно со структурным изменением (метастатическое поражение однозначно)	5	5%	4	80%	
ВСЕГО	100		11		

Диагностическая эффективность метода рассчитывалась по стандартным критериям: чувствительность, специфичность, точность, в соответствии с рекомендациями научной группы ВОЗ (Женева, 1992 г.), по следующим формулам:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%;$$

$$\text{специфичность} = \text{ИО} / (\text{ЛП} + \text{ИО}) \times 100\%;$$

$$\text{точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%.$$

Считали: истинно положительными (ИП) примерами случаи совпадения диагноза по методу МРТ и патоморфологической картине, истинно отрицательными (ИО) – случаи отсутствия метастаза при исследовании МРТ и гистологическом заключении. Ложноположительный (ЛП) результат (гипердиагностика) выставлялся при несовпадении положительного результата исследования отрицательной гистологической картине, ложноотрицательный (ЛО) – при несовпадении отрицательного результата метода положительному исходу по гистологическому материалу (таблица 11).

Таблица 11 – Чувствительность и специфичность метода МРТ органов малого таза в оценке изменения регионарных ЛУ у больных РЭ

Параметр/число пациентов	МРТ
Всего больных	100
Кол-во истинно положительных случаев (ИП)	5
Кол-во истинно отрицательных случаев (ИО)	87
Кол-во ложноположительных случаев (ЛП)	2
Кол-во ложноотрицательных случаев (ЛО)	6
Всего позитивных случаев	7
Всего негативных случаев	93
Чувствительность метода, %	45,4%
Специфичность метода, %	97,8%
Точность метода, %	92,0%

Эталонным стандартом оценки метода стало патоморфологическое исследование. Доля истинно положительных примеров представляла собой относительный показатель чувствительности, для истинно отрицательных случаев

– показатель специфичности (таблица 11).

По данным МРТ органов малого таза признаки метастатического поражения тазовых ЛУ определялись у 7/100 (7%) больных РЭ, при этом у 2/7 (29%) пациенток определялись как подозрительные на метастатическое поражение, а однозначные признаки опухолевого поражения тазовых ЛУ отмечались у 5/7 (71%) женщин. В группе подозрительных на метастатическое изменение одно из 2 заключений носило истинно положительный, а одно ложноположительный характер. В группе однозначных признаков – 1/5 (20%) – истинно положительный, 4/5 (80%) – ложноположительный. В группе больных с непораженными тазовыми ЛУ по данным МРТ (93 пациентки) результаты морфологического исследования указывали на наличие метастатических изменений в 6/93 (7%) случаях, в 87/93 (94%) наблюдениях на отсутствие опухолевых изменений. Таким образом, в нашем исследовании чувствительность метода МРТ с внутривенным контрастированием не превышала 46%, тогда как специфичность метода МРТ была достаточно высока – 98%. Точность метода составила 92% (таблица 11).

Метастазы в ЛУ, выявленные при патоморфологическом исследовании, в области бифуркации общей подвздошной артерии определены в 13/28 (46%) лимфоузлах, в области внутренней подвздошной артерии в 10/28 (36%), в области наружной подвздошной артерии в 1/28 (4%), в области общих подвздошных сосудов в 4/28 (15%) (таблица 12). При сопоставлении с анатомо-топографическими изменениями ЛУ, диагностированных методом МРТ различия не достигли статистически значимых: в области бифуркации общей подвздошной артерии определены в 8/25 (32%), в области внутренней подвздошной артерии в 13/25 (52%) лимфоузлах, в области наружной подвздошной артерии в 0/25 (0%), в области общих подвздошных сосудов 4/28 (15%) ($p=0,613$) (таблица 12).

Таблица 12 – Сопоставление топографии метастатически пораженных тазовых ЛУ по данным МРТ и гистологического исследования у больных РЭ

Метастатическое поражение ЛУ (по данным МРТ)		Метастатическое поражение ЛУ (по гистологическому исследованию)				P (χ^2)
локализация	число ЛУ абс. (%)	локализация	число СЛУ	число неСЛУ	суммарно абс. (%)	
Запирательные	1 (4%)	Запирательные	0	0	0 (0%)	0,613
Внутренние подвздошные	13 (52%)	Внутренние подвздошные	6	4	10 (36%)	
Наружные подвздошные	0 (0%)	Наружные подвздошные	1	0	1 (4%)	
Бифуркационные	8 (32%)	Бифуркационные	8	5	13 (46%)	
Общие подвздошные	3 (12%)	Общие подвздошные	2	2	4 (14%)	
Парааортальные	0 (0%)	Парааортальные	0	0	0 (0%)	
ВСЕГО ЛУ	25	ВСЕГО ЛУ	7	11	28	
ВСЕГО пациенток	7	ВСЕГО пациенток	1	4	–	

Таким образом, МРТ органов малого таза с в/в контрастированием у больных РЭ позволяет выделить группы риска метастазирования в регионарные ЛУ – точность метода для выявления размера и локализации опухоли и глубины инвазии составляет 100%. Вместе с тем, при выявлении метастатического поражения групп подвздошно-тазовых ЛУ у больных РЭ метод МРТ имеет ряд ограничений – чувствительность метода не превышала 46%. Стоит отметить достаточно высокую специфичность метода МРТ: в нашем исследовании она составила 98%, а также различия по анатомо-топографическим областям при сравнении с результатами гистологического исследования не были статистически значимыми ($p=0,613$).

При интраоперационном использовании препарата ICG у пациенток не было выявлено аллергических реакций, и не зафиксировано отклонений по показателям жизненных функций. Использование ICG не усложняло этап

экстирпации матки, и не нарушало ориентацию в анатомии пространств.

3.2 Изучение анатомо-топографических особенностей сигнальных лимфатических узлов при детекции красителем индоцианин зеленый и радиофармпрепаратом у больных раком эндометрия

В исследовании у 100 больных РЭ были установлены 220 СЛУ. У 99/100 (99%) пациенток, вошедших в исследование, произошло окрашивание СЛУ красителем ICG. У каждой пациентки определяли от 1 до 3 СЛУ, среднее количество 2,2. Чаще всего окрашивание СЛУ происходило в интервале от 4 до 18 минут после введения препарата: медиана окрашивания справа составила 7 минут, слева 6 минут. Окрашивание СЛУ происходило достаточно интенсивно, равномерно, без затекания препарата в окружающие ткани, с четкими границами лимфатических протоков. Билатерально окрасились ICG ЛУ у 90/100 (90%) пациенток. У 9/100 (9%) окрашивание отмечено только с одной стороны (таблица 13). В одном случае при окрашивании ICG СЛУ не был выявлен. Среднее время хирургического лечения, дополненного детекцией СЛУ, составило 134 минуты, из которого биопсия СЛУ (с выполнением срочного гистологического исследования) заняла в среднем 19 минут (в диапазоне от 10 до 45 минут). Средний размер СЛУ составил 1,2 см.

Таблица 13 – Симметричность окрашивания СЛУ у больных РЭ при детекции красителем ICG (n=100)

Препарат	Билатерально	Монолатерально	Не окрасилось
ICG	90 (90%)	9 (9%)	1 (1%)

Наиболее частое расположение СЛУ у пациенток стала область бифуркации наружной и внутренней подвздошной артерии: 101/220 (46%)

(рисунок 21, таблица 14).

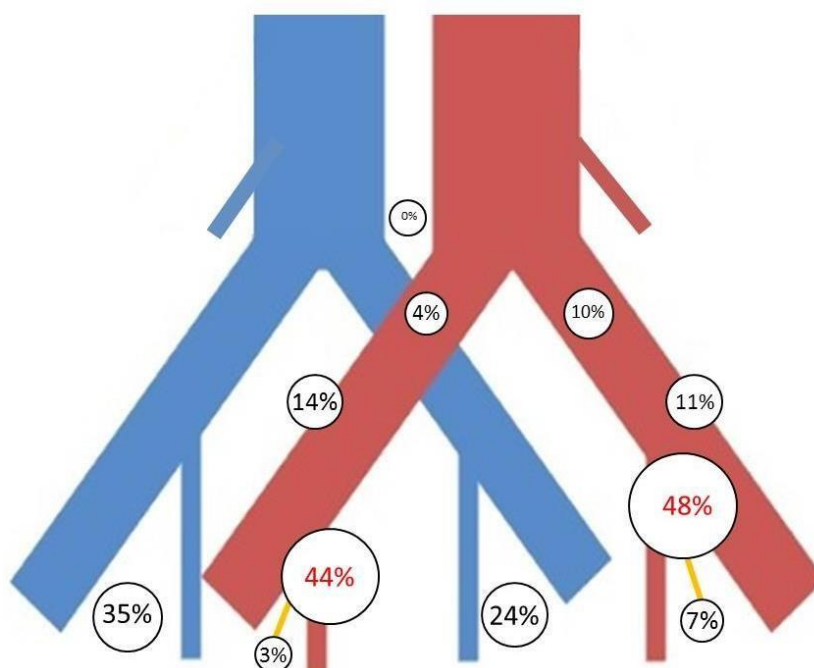


Рисунок 21 – Топография СЛУ у больных РЭ при детекции ICG.

Таблица 14 – Локализация СЛУ при детекции красителем ICG у 99 больных РЭ

Локализация СЛУ	Справа	Слева	Суммарно
Бифуркация подвздошных	51 (44%)	50 (48%)	101 (46%)
Внутренние подвздошные	41 (35%)	25 (24%)	66 (30%)
Наружные подвздошные	16 (14%)	12 (11%)	28 (13%)
Общие подвздошные	5 (4%)	10 (10%)	15 (7%)
Запирательные	3 (3%)	7 (7%)	10 (4%)
Парааортальные	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ВСЕГО	116 (53%)	104(47%)	220 (100%)

У 22 больных РЭ из 100 больных проводили сочетанное окрашивание ICG и РФП. При осуществлении маркировки СЛУ РФП на первом этапе выполняется введение коллоидного радиофармпрепарата непосредственно в шейку матки.

По данным дооперационного ОФЭКТ/КТ СЛУ были выявлены у 20/22 (91%) пациенток, причем билатеральное окрашивание наблюдалось у 17/22 (77%)

больных; не произошло детекции у 2/22 (9%) пациенток. При выполнении детекции аппаратом GammaFinder II у 20/22 (91%) пациенток выявлены СЛУ, при этом билатерально – 17/19 (91%) (таблица 15). И, так же как и в случае с определением СЛУ с использованием ОФЭКТ-КТ в 2/22 (9%) случаях маркирования не произошло.

Таблица 15 – Симметричность маркирования СЛУ у больных РЭ при детекции РФП с использованием ОФЭКТ-КТ и GammaFinder II (n=22)

Метод исследования	Билатерально	Монолатерально	Не окрасилось
ОФЭКТ-КТ	17/22 (77%)	3/22 (14%)	2/22 (9%)
GammaFinder II	17/22 (77%)	3/22 (14%)	2/22 (9%)

Таким образом, выявленные СЛУ по данным дооперационного ОФЭКТ-КТ совпадают с результатами интраоперационного исследования СЛУ аппаратом GammaFinder II (таблица 16).

Таблица 16 – Локализация СЛУ при детекции РФП у 22 больных РЭ

Локализация СЛУ	Справа	Слева	Суммарно
Бифуркация подвздошных	9 (36%)	6 (23%)	15 (29%)
Внутренние подвздошные	11 (44%)	12 (46%)	23 (45%)
Наружные подвздошные	3 (12%)	5 (19%)	8 (16%)
Общие подвздошные	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
Запирательные	1 (4%)	2 (8%)	3 (6%)
Парааортальные	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ВСЕГО	25 (49%)	26 (51%)	51 (100%)

Но использование коллоидных РФП для маркировки СЛУ в нашем исследовании имел ряд ощутимых недостатков. Наиболее существенный из них

связан с тем, что для детекции СЛУ при использовании РФП необходим лапароскопический гамма-щуп. Это позволяет во время проведения оперативного вмешательства с помощью гамма-щупа «GammaFinder II» идентифицировать СЛУ, которые отличаются от окружающих несигнальных ЛУ активным накоплением радиоколлоидов. В нашем исследовании такого гамма-щупа не было. Поэтому в группе больных (22 больные РЭ) для идентификации СЛУ использовали в качестве контрольной метки – ICG. После удаления СЛУ из операционной раны с помощью гамма-щупа «Gamma Finder II» подтверждалось наличие СЛУ в указанной области и СЛУ отправлялся в патоморфологическую лабораторию для проведения исследования.

Топография СЛУ при детекции ICG и РФП не достоверно отличалась: РФП накапливался с большей частотой в группе внутренних подвздошных ЛУ 23/51 (45%), тогда как при окрашенными препаратом ICG СЛУ чаще определялся в бифуркационных ЛУ – 101/220 (46%) ($p=0,165$) (рисунок 22), (таблица 17). В 2/22 (9%) случаях радиоактивность препарата в ЛУ не была установлена.

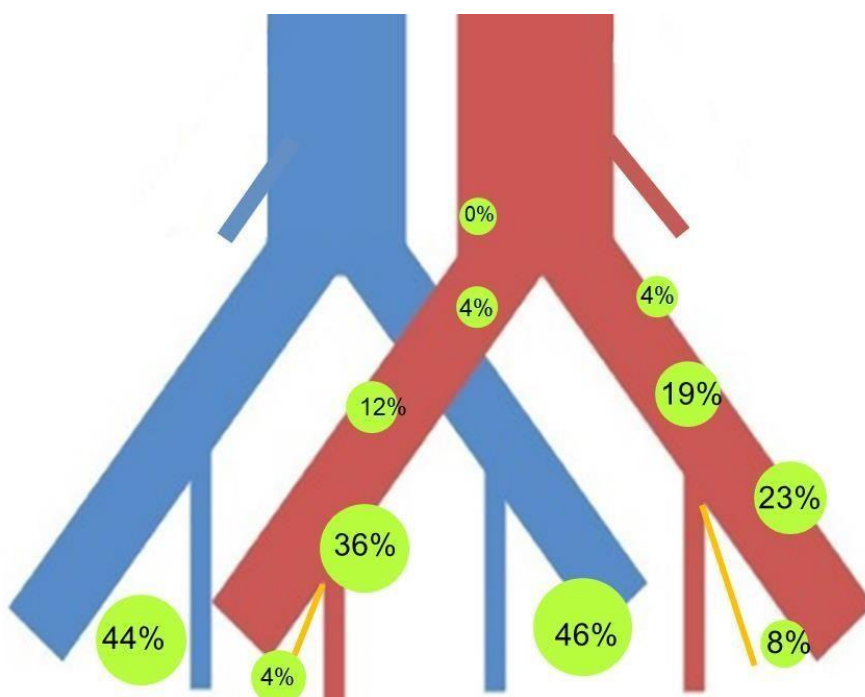


Рисунок 22 – Топография СЛУ при детекции РФП.

Таблица 17 – Различия в топографии СЛУ при окрашивании ICG и РФП больных РЭ

Локализация	Метод		P (χ^2)
	ICG	РФП (GammaFinder II)	
Бифуркация подвздошных	101 (46%)	15 (29%)	0,165
Внутренние подвздошные	66 (30%)	23 (45%)	
Наружные подвздошные	28 (13%)	8 (16%)	
Общие подвздошные	15 (7%)	2 (4%)	
Запирательные	10 (4%)	3 (6%)	
Парааортальные	0 (0%)	0 (0%)	
ВСЕГО	220	51	

В 2/22 (9%) случаях радиоактивность препарата в ЛУ не была установлена, при этом у этих больных детекция СЛУ была эффективна при окрашивании ICG (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительная оценка частоты картирования СЛУ у больных РЭ зависимости от метода детекции

Локализация	Метод				P (χ^2)
	ICG		РФП		
	число пациентов	количество СЛУ	число пациентов	количество СЛУ	
С одной стороны	9 (9%)	12 (5%)	3 (14%)	8 (16%)	0,063
С двух сторон	90 (90%)	208 (95%)	17 (77%)	43 (84%)	
Не выявлено	1 (1%)	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	
Всего	100	220	22	51	

В описанных наблюдениях (таблица 18), детекции СЛУ радиоколлоидом может объясняться крупным размером коллоидных частиц и их несоответствием

между небольшим диаметром лимфатических капилляров. Различия в эффективности визуализации СЛУ после введения ICG (95%) и более крупных коллоидных частиц (89%) оказались статистически недостоверным ($p=0,063$). Сравнительный анализ указывает на существенные отличия характера флуоресцентного метода с использованием ICG от использования коллоидных РФП – картина путей лимфооттока от опухоли при использовании ICG оказалась значительно богаче и разнообразнее.

Суммарно, флуоресцентным методом было выявлено 220 СЛУ у 100 больных, тогда как РФП было выявлено 51 СЛУ у 22 пациенток. При распределении СЛУ по правой и левой стороне лимфооттока также статистически значимых различий не получено: при использовании ICG соотношение право и лево составило 52% против 48%, при использовании РФП 49% против 51%

($p=0,675$) (таблица 19). Наименьшее число узлов окрасилось препаратом ICG в области запирающей артерии 10/220 (4%), тогда как с использованием РФП наименьшее количество – в области общей подвздошной артерии 2/51 (4%) с использованием РФП.

Таблица 19 – Количество ЛУ в зависимости от стороны и красителя

Локализация	Метод		P (χ^2)
	ICG	РФП	
Справа	115 (52%)	25 (49%)	0,675
Слева	105 (48%)	26 (51%)	
Всего	220	51	

Таким образом, проведенный в данном исследовании анализ представляет ценную информацию об анатомической локализации СЛУ у больных РЭ, а также дает представление о лимфодренировании органов малого таза. Кроме этого, при сравнительном анализе эффективности окрашивания СЛУ флуоресцентным методом и методом с радиофармпрепаратом продемонстрировали существенные

отличия – картина путей лимфоттока от опухоли оказалась значительно богаче и разнообразнее при использовании ICG, более чем у половины больных.

3.3 Оценка эффективности метода детекции сигнальных лимфатических узлов при помощи индоцианина зеленого

По результатам интраоперационного и послеоперационного гистологических исследований в 11/99 (11%) случаях были выявлены метастазы в СЛУ у пациенток РЭ (таблица 20). При этом, все случаи обнаружения метастатического поражения СЛУ при срочном интраоперационном исследовании было подтверждено окончательным послеоперационным.

Важно отметить, что при послеоперационной гистологической оценке СЛУ, расцененного как непораженный по результатам интраоперационной оценки, не было выявлено дополнительно ни одного случая метастатического поражения СЛУ. При отсутствии метастазов в СЛУ, в остальных удаленных тазовых ЛУ (неСЛУ) метастазов так же не было выявлено. Таким образом, ни одного случая ложноположительного или ложноотрицательного результата, при сравнении результатов срочной и окончательного морфологической оценки, СЛУ при детекции ICG в нашем исследовании не установлено.

Таблица 20 – Сравнительная характеристика результатов срочной и окончательной морфологической оценки СЛУ при детекции ICG

Поражение СЛУ	Срочное гистологическое исследование		Окончательное гистологическое исследование	
	число пациентов	число СЛУ	число пациентов	число СЛУ
Подтвержденное метастатическое поражение СЛУ	11 (11%)	14 (7%)	11 (11%)	25 (11%)
Отсутствие метастатического поражения СЛУ	88 (89%)	175 (93%)	88 (89%)	195 (89%)
ВСЕГО	99	189	99	220

Многие литературные источники указывали на то, что в отдельных случаях присутствие опухолевых клеток в лимфатических сосудах, которые несут лимфу от опухоли, может привести к полной блокаде этих сосудов, и неудаче в маркировке СЛУ (ложные отрицательные результаты) или привести к маркировке других ЛУ, кроме сигнальных (ложные положительные результаты).

Мы изучили, каким образом изменялась топография СЛУ при детекции ICG у больных РЭ при поражении СЛУ метастазом опухоли. В настоящем исследовании достоверной разницы в топографии СЛУ в группе пациенток с метастатическим поражением и группе больных без метастазов не обнаружено. Общие подвздошные СЛУ определены в группе с метастазами у 2/25 (8%) против 13/195 (7%) в группе без метастазов, внутренние подвздошные СЛУ определены в группе с метастазами у 11/25 (44%) против 55/195 (28%) в группе без метастазов, наружные подвздошные СЛУ обнаружены в группе с метастазами у 2/25 (8%) против 26/195 (13%) в группе без метастазов, бифуркационные СЛУ определены в группе с метастазами у 10/25 (40%) против 91/195 (47%) в группе без метастазов, запирающие СЛУ обнаружены в группе с метастазами у 0/25 (0%) против 10/195 (5%) в группе без метастазов, $p=0,843$ (таблица 21).

Таблица 21 – Топография СЛУ с метастазами, и без метастазов у больных РЭ (n=100)

По данным патоморфологического окончательного исследования		Топография окрашивания СЛУ		P (χ^2)
		локализация	число СЛУ	
Есть метастаз		Общие подвздошные	2/25 (8%)	0,843
		Внутренние подвздошные	11/25 (44%)	
		Наружные подвздошные	2/25 (8%)	
		Бифуркационные	10/25 (40%)	
		Запирательные	0/25 (0%)	
		Парааортальные	0/25 (0%)	
<i>Всего больных</i>	11	<i>Всего СЛУ</i>	25	
Нет метастаза		Общие подвздошные	13/195 (7%)	
		Внутренние подвздошные	55/195 (28%)	
		Наружные подвздошные	26/195 (13%)	
		Бифуркационные	91/195 (47%)	
		Запирательные	10/195 (5%)	
		Парааортальные	0/195 (0%)	
<i>Всего больных</i>	88	<i>Всего СЛУ</i>	195	
<i>Всего больных</i>	99	<i>Всего ЛУ</i>	220	

Важной задачей настоящего исследования стало изучение частоты метастазирования в регионарные ЛУ в выделенных клинических групп риска метастазирования у больных РЭ. Определение риска метастазирования для каждой больной врач-онколог осуществляет на этапе обследования, и оценка эта необходима для планирования адекватного хирургического этапа комбинированного лечения РЭ. Поэтому изучение корреляций между группой риска и статусом СЛУ стало важным этапом диссертационной работы. Мы проанализировали 11 (11%) из 99 больных РЭ у которых были обнаружены

метастазы в СЛУ (таблица 22).

Таблица 22 – Окончательная гистологическая оценка больных РЭ в клинических группах

№	Гистологический тип опухоли	Дифференцировка опухоли	Инвазия в миометрий	Метастаз в СЛУ/ общее число СЛУ	Билатерально/ унилатерально	Метастаз в неСЛУ/ общее число неСЛУ	Общее число удаленных ЛУ
1	эндометриоидная	G1	менее 1/2	2Mts/2	билатерально	0/8	10
2	светлоклеточная	G3	менее 1/2	1Mts/1	унилатерально	5Mts/20	21
3	серозная	G3	более 1/2	2Mts/2	билатерально	0/12	14
4	серозная	G2	более 1/2	1Mts/2	билатерально	3Mts/13	15
5	эндометриоидная	G3	более 1/2	2Mts/2	билатерально	1Mts/25	27
6	эндометриоидная	G3	более 1/2	2Mts/2	билатерально	2Mts/23	25
7	эндометриоидная	G3	более 1/2	1Mts/2	билатерально	0/11	13
8	эндометриоидная	G2	более 1/2	1Mts/2	билатерально	0/10	12
9	эндометриоидная	G2	более 1/2	1Mts/3	билатерально	0/37	40
10	эндометриоидная	G2	более 1/2	2Mts/4	билатерально	0/14	17
10	эндометриоидная	G2	более 1/2	2Mts/4	билатерально	0/15	19
	Высокий риск метастазирования						
	Промежуточный риск метастазирования						
	Низкий риск метастазирования			p=0,00214			

Наличие метастазов в СЛУ у больных РЭ достоверно коррелирует с клиническими группами риска: в группе высокого риска метастаз обнаружен у каждой четвертой пациентки в 6/24 (25%) случаях, в группе промежуточного риска у каждой десятой в 4/39 (10%), в группе низкого риска в 1/37 (3%) (p=0,02). Кроме того, у больных РЭ с метастазами в неСЛУ также определяются корреляции с клинической группой риска: в группе высокого риска. Помимо

метастазов в СЛУ были выявлены метастазы в неСЛУ у 4/6 (66%) пациенток. В группе промежуточного риска и группе низкого риска у пациенток с пораженными СЛУ метастазов в неСЛУ выявлено не было (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительная характеристика групп риска в зависимости от метастатического поражения ЛУ

Группы риска	Число пациенток	Число пациенток с метастазами в СЛУ	P (χ^2)	Число пациенток с метастазами в неСЛУ	P (χ^2)
Низкий	37	1/37 (3%)	0,02	0/37 (0%)	0,0013
Промежуточный	39	4/39 (10%)		0/39 (0%)	
Высокий	24	6/24 (25%)		4/24 (17%)	
Всего	100	11		4	

Это указывает на необходимость обязательного выполнения полного объема лимфодиссекции в группе высокого риска у больных РЭ. С учетом наличия четкой корреляции частоты метастазирования в ЛУ у больных РЭ с клиническими группами низкого и промежуточного риска нецелесообразность выполнения полного объема лимфодиссекции при отсутствии метастаза в СЛУ у больных РЭ становится очевидной. У больных РЭ из этих двух групп достаточно выполнить детекции СЛУ с выполнением интраоперационного гистологического исследования (таблица 23).

Но, крайне важно помнить о существовании феномена «скачка», то есть метастатическое поражение более отдалённых ЛУ при отсутствии метастазов в проксимальных ЛУ. Данный феномен был многократно описан в литературе. «Прыгающие» метастазы делает биопсию СЛУ малоэффективной. Причём даже один «прыгающий» метастаз может кардинальным образом изменить стадию заболевания и прогноз. Поэтому, в нашей работе, при удалении какого-либо СЛУ и даже при негативном патоморфологическом ответе выполняли полный объем подвздошно-тазовой лимфодиссекции. Мы проанализировали частоту случаев

метастатического поражения неСЛУ при наличии или отсутствии метастаза в СЛУ (рисунок 23).

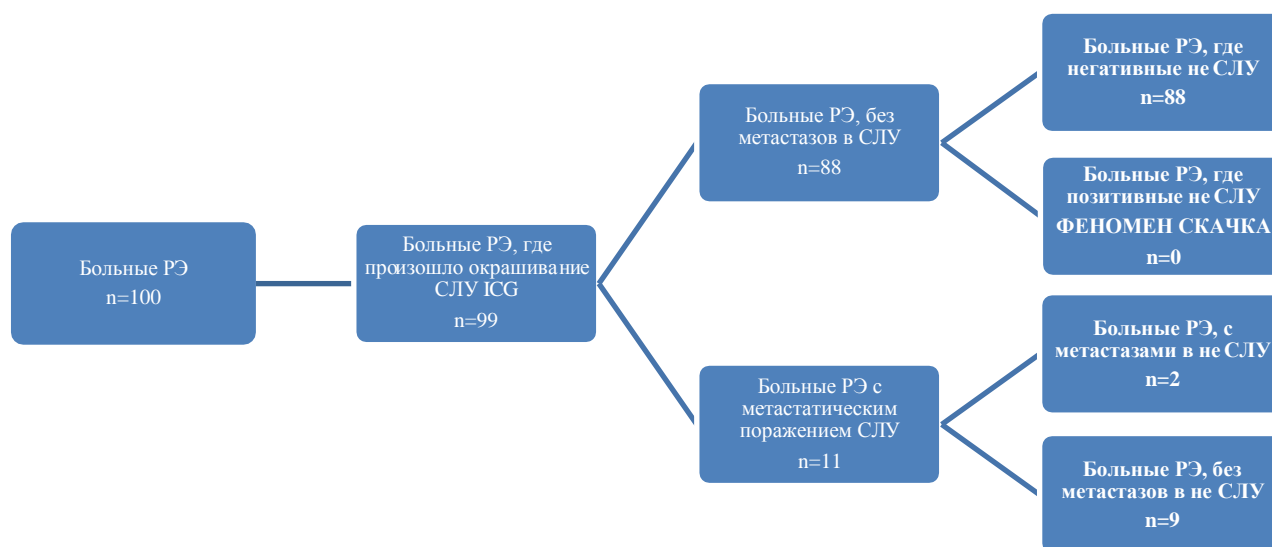


Рисунок 23 – Результаты патоморфологического исследования ЛУ у больных РЭ (n=100).

В исследовании установили, что при метастазах в СЛУ 11/99 (11%) не было выявлено ни одного случая метастазирования в неСЛУ. Таким образом, в нашем случае феномена «скачка» мы не обнаружили.

Диагностическая эффективность метода детекции СЛУ при помощи ICG рассчитывалась по стандартным критериям: чувствительность, специфичность, точность, в соответствии с рекомендациями научной группы ВОЗ (Женева, 1992 г.), по следующим формулам:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%;$$

$$\text{специфичность} = \text{ИО} / (\text{ЛП} + \text{ИО}) \times 100\%;$$

$$\text{точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%.$$

При этом для расчета, пользовались следующими критериями (таблица 24):

Таблица 24 – Критерии оценки диагностической значимости при биопсии СЛУ

Оценка	Оценка СЛУ по результатам срочной биопсии	Оценка неСЛУ по результатам окончательного патоморфологического исследования
ЛО (ложноотрицательный случай)	СЛУ-	неСЛУ+
ЛП (ложноположительный случай)	СЛУ+	неСЛУ-
ИП (истинно положительный случай)	СЛУ+	неСЛУ+
ИО (истинно отрицательный случай)	СЛУ-	неСЛУ-

Важно отметить, что при расчете параметров специфичности и точности метода, биопсия СЛУ с использованием красителя ICG, а именно частоты ложноположительных случаев, не учитывались некоторые особенности самой методики. Действительно, при обнаружении в СЛУ метастаза (при выполнении срочного гистологического исследования) вероятность поражения неСЛУ высока. Однако, сам факт отсутствия метастатического поражения не СЛУ при подтвержденном метастазе в СЛУ расценивается по стандартным критериям как ложный результат. В данной методике этот случай не правильно считать ложным, так как это укладывается в определение СЛУ и первый «сторожевой» ЛУ может быть поражен изолированно, без распространения по дальнейшему лимфатическому пути метастазирования.

В нашем исследовании, биопсия СЛУ с использованием красителя ICG является высокоэффективной методикой: чувствительность метода составила – 100%, специфичность – 93%, точность метода – 93%, частота успешного картирования – 99%, частота ложноотрицательных результатов – 0% (таблица 25).

Таблица 25 – Чувствительность и специфичность метода ICG органов малого таза в оценке изменения регионарных ЛУ у больных РЭ

Параметр/число пациентов	ICG
Всего больных	100
Кол-во истинно положительных случаев (ИП)	11
Кол-во истинно отрицательных случаев (ИО)	88
Кол-во ложноположительных случаев (ЛП)	0
Кол-во ложноотрицательных случаев (ЛО)	0
Всего позитивных случаев	11
Всего негативных случаев	88
Чувствительность метода, %	100%
Специфичность метода, %	93%
Точность метода, %	93%

3.4 Гистологическое исследование (ультрастадирование) сигнальных лимфатических узлов

Золотым стандартом в исследовании подвздошно-тазовых ЛУ у больных РЭ является окраска гематоксилином и эозином срезов с парафинового блока при плановом гистологическом исследовании. Однако вероятность обнаружения микрометастазов с помощью общепринятого гистологического исследования довольно низкая. Благодаря методике ультрастадирования при биопсии СЛУ морфолог более тщательно исследует небольшое число ЛУ, которые с большей вероятностью могут содержать метастазы.

Для формирования показаний к проведению ультрастадирования в СЛУ у больных РЭ требовалось оценить вероятность обнаружения метастаза в СЛУ. Мы рассмотрели способы проверки гипотез о наличии статистической связи между факторами риска метастазирования в регионарные ЛУ у больных РЭ (агрессивный тип опухоли, низкая дифференцировка опухоли и инвазия опухоли в миометрий) и наличием метастазов в ЛУ при окончательном морфологическом

исследовании. Оценивать вероятность обнаружения метастаза в СЛУ в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска позволяет показатель отношение шансов (ОШ). Важно, что результатом применения ОШ является не только определение статистической значимости связи между фактором и исходом, но и ее количественная оценка. Удобным способом является расчёт ОШ со сведением данных в таблицу 2×2 (таблица 26).

Таблица 26 – Методика расчет ОШ для описания вероятности обнаружения метастаза в СЛУ в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска

Фактор риска	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

Для данной таблицы ОШ рассчитывается по следующей формуле:

$$OR = (A * D) / (B * C).$$

При интерпретации результатов обсчета считали:

- Если ОШ превышало 1, то это означало, что факторы риска метастазирования в тазовые ЛУ у больных РЭ больше в группе с обнаруженным метастазом. Т.е. факторы метастазирования в тазовые ЛУ имеет прямую связь с вероятностью обнаружения метастаза.
- ОШ, имеющее значение меньше 1, свидетельствует о том, что шансы обнаружить метастаз при РЭ больше во второй группе.
- При ОШ, равном единице, шансы обнаружить факторы риска метастазирования в сравниваемых группах одинакова.

Дополнительно в каждом случае обязательно оценивается статистическая

значимость ОШ исходя из значений 95% доверительного интервала (ДИ).

Применимо к нашей выборке, при расчете отношения шансов в группе высокого риска значение ОШ составило 4,73 (ДИ 1,3-17,3) ($p=0,02$), что указывает на высокую вероятность обнаружения метастатического поражения ЛУ при наличие таких факторов. А в группах низкого и промежуточного риска метастазирования показатель ОШ составил 0,08 (ДИ 0,01-0,74) и 0,34 (ДИ 0,09-1,37) соответственно, что позволила сформировать показания к ультрастадированию именно в этих двух группа. Именно эти две группы пациенток могут рассматриваться как кандидаты на ограничение в тазовой лимфаденэктомии при отрицательном СЛУ (таблица 27).

Таблица 27 – Отношение шансов в трех группах риска по метастазированию в регионарные ЛУ у больных РЭ (n=100)

Группы сравнения	Отношение шансов	Критерий Фишера	P (с поправкой на множественные сравнения)*
Высокий (относительно низкого+промежуточного)	4,73 (ДИ 1,3-17,3)	0,02	–
Низкий (относительно высокого)	0,08 (ДИ 0,01-0,74)	0,01	0,03
Промежуточный (относительно высокого)	0,34 (ДИ 0,09-1,37)	0,11	0,11
Низкий + промежуточный (относительно высокого)	0,2 (ДИ 0,06-0,77)	0,02	0,03
Примечание – * – по Бенджамини-Хохбергу.			

С марта 2017 года по сентябрь 2017 года ретроспективно у РЭ больных низкого и промежуточного риска провели дополнительное углубленное морфологическое исследование (ультрастадирование) СЛУ. В группу ультрастадирования вошли 20 больных РЭ: 10 больных входили в группу низкого

риска метастазирования, 10 больных – в группу промежуточного риска.

При обнаружении метастаза опухоли РЭ любого размера в СЛУ, исключая изолированные опухолевые клетки ($\leq 0,2$ мм), и микрометастазы (0,2-2 мм), такой СЛУ считался положительным (СЛУ+).

По результатам ультрастадирования, у 20 больных РЭ, вошедших в исследование, микрометастазов обнаружено не было. Что указывает на высокую информативность интраоперационного и окончательного патоморфологического заключения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак эндометрия является одним из наиболее распространенных злокачественных онкологических заболеваний женских половых органов. Согласно последнему изданию МАИР «Рак на 5 континентах» по уровню заболеваемости населения РЭ некоторых стран Россия занимает среднюю позицию между Финляндией и Эстонией [34].

В большинстве случаев РЭ первой стадии диагностируется на ранних стадиях (80% на I стадии) с пятилетней выживаемостью более 95%. Однако показатели пятилетней выживаемости значительно снижаются в случае метастатического поражения регионарных ЛУ или при наличии отдаленного метастазирования (68 и 17% соответственно) [125].

Наибольшие дискуссии вызывает вопрос выполнения лимфаденэктомии при РЭ. Поэтому стадирование заболевания и до настоящего времени остается главным предиктором к правильному подбору тактики лечения. В 1956 г. Graham приводит собственную статистику, касающуюся 228 больных, оперированных по поводу РЭ: у 47 (21%) были обнаружены метастазы в регионарные ЛУ таза. Navratil (1958) на VII международном противораковом конгрессе сообщил о наличии метастазов в регионарных ЛУ таза у 20% больных РЭ. Поэтому при выборе способа хирургического вмешательства в ряде случаев необходимо прибегать к более расширенным операциям, удаляя и ЛУ по ходу крупных сосудов таза. В 1988г. Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO)

декларировала проведение хирургического лечения больным РЭ лапаротомным доступом, цитологическим исследованием перитонеальной жидкости из брюшной полости, гистерэктомии с придатками, регионарной лимфаденэктомии [29]. Хирургическое стадирование позволяет минимизировать использование радио- и/или химиотерапии [29, 125]. Тем не менее, в ряде исследований было показано, что расширенная подвздошно-тазовая лимфаденэктомия у больных РЭ не влияет на показатели общей и безрецидивной выживаемости [29, 104]. Неоправданное расширение хирургического лечения больных РЭ до тазовой лимфодиссекции увеличивает продолжительность операции и кровопотерю [125]. Кроме того, тазовая лимфаденэктомия может быть экономически не выгодной, в связи с увеличением послеоперационного периода [125]. Особенно перечисленное характерно для парааортальной лимфаденэктомии. Метаанализ Кохрановской базы данных за 2012 год убедительно не продемонстрировал строгой корреляции между выполненной лимфодиссекцией и показателями выживаемости больных РЭ. По мнению исследователей, это, прежде всего, связано с долечиванием лимфедемы и лимфатических кист у больных РЭ в послеоперационном периоде в 3,72 раза чаще, чем в случае без лимфаденэктомии [104]. В соответствии с рекомендацией Американского колледжа акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) показания для выполнения тазовой лимфаденэктомии больным РЭ должны быть строго сформулированы на основании рисков с целью снижения послеоперационных осложнений [125].

Существует несколько методик оценки состояния регионарных ЛУ у больных РЭ до операции. Важной задачей становится возможность интраоперационной визуализации и оценки состояния регионарных ЛУ с целью определения регионарного метастазирования [123]. КТ и МРТ становятся все более доступными методами лучевой диагностики. Однако, из-за низкой чувствительности лучевых методов, патоморфологическая оценка остается наиболее точным методом установления изменений в лимфатических коллекторах.

В нашем исследовании, при оценке размера и глубины инвазии первичной

опухоли в миометрий данные МРТ органов малого таза полностью совпадали с данными послеоперационного патоморфологического исследования. Точность метода МРТ в оценке размера первичной опухоли и глубины инвазии опухоли в миометрий составила 100%. При изучении чувствительности, специфичности и точности МРТ в оценки метастатического поражения тазовых ЛУ в настоящей работе метастазы определялись у 7% больных РЭ, при этом у 29% пациенток определялись как подозрительные на метастатическое поражение, а однозначные признаки опухолевого поражения тазовых ЛУ отмечались у 71% женщин. В группе подозрительных на метастатическое изменение одно из 2 заключений носило истинно положительный, а одно ложноположительный характер. В группе однозначных признаков – 1/5 (20%) – истинно положительный, 4/5 (80%) – ложноположительный. В группе больных с непораженными тазовыми ЛУ по данным МРТ результаты морфологического исследования указывали на наличие метастатических изменений в 6/93 (7%) случаях, в 87/93 (94%) наблюдениях на отсутствие опухолевых изменений. В итоге, в нашем исследовании чувствительность метода МРТ с внутривенным контрастированием не превышала 46%, тогда как специфичность метода МРТ была достаточно высока – 98%. Точность метода составила 92%. В нашем анализе при сопоставлении с анатомо-топографическими изменениями ЛУ, диагностированных методом МРТ различия не достигли статистически значимых: в области бифуркации общей подвздошной артерии определены в 8/25 (32%), в области внутренней подвздошной артерии в 13/25 (52%) лимфоузлах, в области наружной подвздошной артерии в 0/25 (0%), в области общих подвздошных сосудов 4/28 (15%) ($p=0,613$). Таким образом, МРТ органов малого таза с в/в контрастированием у больных РЭ позволяет в совокупности с определением морфологического строения выделить клинические группы риска метастазирования в регионарные ЛУ предложенные ESGO – точность метода для выявления размера и локализации опухоли и глубины инвазии составляет 100%. Вместе с тем, при выявлении метастатического поражения групп подвздошно-тазовых ЛУ у больных РЭ метод МРТ имеет ряд ограничений – чувствительность метода не превышала 46%. Стоит отметить

достаточно высокую специфичность метода МРТ: в нашем исследовании она составила 98%, а также различия по анатомо-топографическим областям при сравнении с результатами гистологического исследования не были статистически значимыми ($p=0,613$).

Учитывая невысокую чувствительность методов лучевой диагностики и в настоящее время, продолжается дискуссия о целесообразности выполнения профилактической лимфаденэктомии у больных РЭ. С одной стороны, профилактическая лимфаденэктомия себя не оправдала, поскольку данная методика показала улучшение выживаемости только в группах пациентов, в которых были выявлены метастатически измененные ЛУ [60]. С другой – примерно у 30% больных устанавливалась ошибочная стадия, а микрометастазы в ЛУ не выявлялись вообще.

Кроме того, важный вопрос возникает у хирургов-онкологов о необходимости расширения зон лимфодиссекции до уровня почечных сосудов у больных РЭ. Наличие сильной корреляции между метастатическим поражением тазовых и парааортальных ЛУ было выявлено в ряде исследований [104]. Так, вероятность вовлечения в опухолевый процесс парааортальных ЛУ, при наличии позитивных тазовых узлов, равняется 38-51%, тогда как при наличии негативных тазовых ЛУ этот риск снижается до 1,2-2,3% [4]. В исследовании A. Luomaranta et al. показано, что увеличенные тазовые ЛУ позволяют прогнозировать поражение парааортальных узлов с чувствительностью и специфичностью соответственно 52,4 и 93,8% [104, 125].

В своем исследовании S.Y. Tong et al. определили, что в группе высокого риска метастазирования вне зависимости от объема лимфодиссекции показатели выживаемости были сопоставимы [104]. Некоторые работы говорят о необходимости облучения парааортальной зоны при выявленных метастазах в тазовых лимфатических узлах [104, 125].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что концепция выявления СЛУ приобретает широкую популярность в лечении онкологических больных. И на сегодняшний день детекция СЛУ стала стандартной процедурой в

хирургическом лечении многих заболеваний Европейской организацией по изучению и лечению рака [105]. Многими исследованиями подтверждено, что если СЛУ не поражены метастазами, то и в остальных регионарных лимфоузлах метастазов выявлено не будет [19].

Биопсия СЛУ обладает таким же уровнем доказательности с меньшим количеством осложнений, улучшает качество жизни пациенток. Внедрение процедуры биопсии СЛУ стало революционной инновацией на пути минимизации объема хирургического лечения. Как функциональная концепция, биопсия СЛУ получила широкую доказательную базу и сегодня считается применимым методом во многих клинических ситуациях, при которых ранее она считалась невыполнимой. Методика биопсии СЛУ крайне востребованная процедура, поэтому в настоящее время существует большое разногласие в технике её выполнения, но нет стандартов. Так, долгое время при биопсии СЛУ использовались водорастворимые красители. Основной причиной низкой диагностической эффективности метода детекции СЛУ является диффузное окрашивание окружающих СЛУ тканей – жировой соединительной, лимфоидной тканей, что затрудняет работу патоморфолога; недостатком так же становится и не избирательность накопления красителя. В связи с этим D.L. Morton et al. провели исследование, направленное на сравнительную оценку различных лимфотропных красителей для визуализации СЛУ во время проведения хирургического вмешательства, с целью поиска наиболее оптимального из них [4].

Индоцианин зеленый благодаря мощному поглощению в ближней ИК области спектра стал незаменимым красителем для детекции СЛУ. ICG уже много лет используется, и разрешен FDA (Food and Drugs Administration) для определения фракции сердечного выброса, функции кровотока паренхиматозных органов (печень, селезенка), но не включен специально для картирования СЛУ в США. В исследование вошли 100 больных РЭ. Всем больным непосредственно перед введением маточного манипулятора, в шейку матки вводился ICG (25 мг препарата разведенного в 10 мл воды для инъекций). Препарат вводился в струму

шейки матки при помощи шприца в стерильных условиях в области 3 и 9 часов условного циферблата. Далее в полость матки устанавливался маточный манипулятор. Следующим этапом производилось вскрытие брюшины над подвздошными сосудами и запирающей ямкой с обеих сторон. Далее камера переводилась в инфракрасный режим (режим ICG) для визуализации окрасившихся СЛУ.

Окрашивание происходило достаточно интенсивно, равномерно, без затекания препарата в окружающие ткани, с четкими границами лимфатических протоков. Билатерально окрасились ICG лимфоузлы у 90/99 (91%) пациенток. У 9/99 (9%) окрашивание отмечено только с одной стороны. При этом наиболее частое расположение СЛУ у пациенток стала область бифуркации наружной и внутренней подвздошной артерии: 101/220 ЛУ (46%).

По данным дооперационного ОФЭКТ/КТ СЛУ были выявлены у 20/22 (91%) пациенток, причем билатеральное окрашивание наблюдалось у 17/22 (77%) больных; не произошло детекции у 2/22 (9%) пациенток.

Многие литературные источники указывали на то, что в отдельных случаях присутствие опухолевых клеток в лимфатических сосудах, которые несут лимфу от опухоли, может привести к полной блокировке этих сосудов, и неудаче в маркировке СЛУ в (ложные отрицательные результаты) или привести к маркировке других ЛУ, кроме сигнальных (ложные положительные результаты).

Мы изучили, каким образом изменялась топография СЛУ при детекции ICG у больных РЭ при поражении СЛУ метастазом опухоли. Наибольший процент окрашивания СЛУ красителем ICG был в области бифуркации общей подвздошной артерии, при этом окрашивание РФП превалировала в группе внутренних подвздошных СЛУ 23/51 (45%), однако различия не достигли статистически значимых, то есть наличие метастатически пораженного СЛУ не нарушает топографии. В настоящем исследовании у 88/99 (89%) больных, которым успешно была выполнена детекция СЛУ, не были выявлены метастазы в СЛУ. И крайне важным является то, что при отсутствии метастазов в СЛУ так же не были выявлены метастазы и остальных исследованных неСЛУ. Наличие

метастазов в СЛУ у больных РЭ достоверно коррелировало с клиническими группами риска: в группе высокого риска метастаз в СЛУ обнаружен у 6/24 (25%) больных, в группе промежуточного риска у 4/39 (10%), в группе низкого риска у 1/37 (3%), $p=0,02$). При этом, в группе высокого риска помимо метастазов в СЛУ у 4 из 6 больных были выявлены метастазы в неСЛУ. В группе промежуточного и низкого риска метастазирования с пораженными СЛУ (5 больных) не было обнаружено метастазов в неСЛУ. В нашем исследовании, биопсия СЛУ с использованием красителя ICG является высокоэффективной методикой: чувствительность метода составила – 100%, специфичность – 93%, точность метода – 93%, частота успешного картирования – 99%, частота ложноотрицательных результатов – 0%. А при сравнительном анализе эффективности окрашивания СЛУ флуоресцентным методом и методом с радиофармпрепаратом продемонстрировали существенные отличия – картина путей лимфоттока от опухоли оказалась значительно богаче и разнообразнее при использовании ICG, более чем у половины обследованных больных в 19/22 (86%) случаев. Суммарно, флуоресцентным методом было выявлено 220 СЛУ у 100, тогда как РД выявила 51 СЛУ у 22 больных.

Изначально, концепция Холстеда предполагает, что распространение опухолевых клеток по лимфатическим этапам происходит последовательно. Прорыва этапа не происходит, опухолевые клетки должны полностью освоить предыдущую метастатическую нишу, чтобы подготовить следующую и двигаться дальше. Не может быть поражен следующий локорегионарный этап, если до этого не был освоен предыдущий. Поэтому при удалении какого-либо сигнального коллектора или СЛУ и негативном патоморфологическом ответе дальнейшее расширение объема диссекции считается нецелесообразным. И в данном исследовании установили, что при метастазах в СЛУ 11/99 (11%) не было выявлено ни одного случая метастазирования в неСЛУ. Таким образом, в нашем случае эффекта «скачка» мы не обнаружили.

Важным вопросом для утверждения методики детекции СЛУ становится точность морфологического исследования при «быстрой заморозке». При нашем

исследовании микрометастазов обнаружено не было. Проведение протокола ультрастадирования в настоящем исследовании позволяет сделать вывод, что интраоперационное гистологическое исследование замороженных срезов, а так же окончательное гистологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином является достаточно эффективными. Все это позволяет отказаться от выполнения у определенной группы больных РЭ подвздошно-тазовой лимфаденэктомии. Таким образом, биопсия СЛУ с использованием красителя ICG является высокоэффективной и безопасной методикой интраоперационного стадирования у больных РЭ при выполнении видеозендоскопического хирургического вмешательства. Частота успешного картирования составила 99/100 (99%), при отсутствии послеоперационных осложнений. В перспективе от выполнения подвздошно-тазовой лимфаденэктомии можно будет отказаться у пациенток с низким риском метастазирования, при подтвержденном отсутствии метастазов в СЛУ. Однако необходим более углубленный проспективный анализ с рандомизацией больных. Важно так же изучить безрецидивную и общую выживаемость для того, чтобы биопсия СЛУ могла заменить стандартную лимфодиссекцию малого таза у больных РЭ. Хотя метод детекции СЛУ при помощи ICG, в результате нашего исследования, продемонстрировал и безопасность, и высокую эффективность используя сочетание флуоресцентного и изотоп-ассоциированный методов увеличит частоту идентификации СЛУ у больных РЭ.

ВЫВОДЫ

1. Применение флуоресцентного метода с использованием индоцианина зеленого позволило выявить сигнальные лимфатические узлы у 99% (99/100) больных раком эндометрия.
2. При изучении результатов детекции СЛУ препаратом ICG у 95% больных было выявлено билатеральное окрашивание лимфатических узлов, у 5% больных произошло молатеральное окрашивание. При изучении топографии наиболее частая локализация СЛУ определялась в области бифуркации общей подвздошной артерии – 46%, у 28% больных СЛУ выявлялись в области внутренних подвздошных сосудов, у 13% СЛУ были выявлены в области наружных подвздошных сосудов и в 5% случаях определялись в запирательном пространстве. В парааортальной зоне СЛУ выявлено не было.
3. Сравнение результатов обнаружения СЛУ с использованием индоцианина зеленого и РФП продемонстрировало сопоставимо высокую информативность, которая составила 99% и 91% соответственно ($p=0,82$).
4. По результатам послеоперационного патоморфологического исследования в группе высокого риска метастазирования вторичные изменения были выявлены у 6% (6/100) пациенток и помимо метастазов в СЛУ у четырех из них были выявлены метастазы так же и в неСЛУ. В группе промежуточного и низкого рисков метастазирования с пораженными СЛУ 5% (5/100) больных, метастазов в неСЛУ обнаружено не было.
5. По результатам послеоперационного патоморфологического исследования было выявлено, что при отсутствии метастазов в СЛУ в 89% (88/99) случаях, так же не были выявлены метастазы и в остальных исследованных неСЛУ.
6. Эффективность детекции сигнального лимфатического узла составила: чувствительность – 100%, специфичность – 93%, точность метода – 93%, частота успешного картирования – 99%, частота ложноотрицательных

результатов – 0%.

7. При выявлении метастатического поражения групп подвздошно-тазовых ЛУ у больных РЭ методом МРТ – чувствительность не превышала 46%. Специфичность метода составила 98%, а также различия по анатомо-топографическим областям при сравнении с результатами гистологического исследования были статистически не значимыми ($p=0,613$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Применение флуоресцентного метода с применением индоцианина зеленого может быть использовано в группе больных раком эндометрия I стадии. Данная методика позволяет эффективно выполнять стадирование заболевания у больных РЭ.

Наиболее эффективным способом введения препарата является стромальная инъекция в шейку матки. Препарат вводится непосредственно в начале хирургического вмешательства. Оптимальным для диагностики СЛУ является интервал 5 ± 3 мин от начала инъекции красителя.

Методика ICG-визуализации безопасна. Не приводит к значительному увеличению продолжительности операции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ	– доверительный интервал
ИГХ	– иммуногистохимическое исследование
ИК-диапазон	– инфракрасный диапазон
ИМТ	– индекс массы тела
КТ	– компьютерная томография
ЛУ	– лимфатический узел
МРТ	– магнитно – резонансная томография
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОШ	– отношение шансов
РФП	– радиофармпрепарат
РШМ	– рак шейки матки
РЭ	– рак эндометрия
СД	– сахарный диабет
СЗП	– свежезамороженная плазма
СЛУ	– сигнальный лимфатический узел
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ШМ	– шейка матки
FIGO	– Международная федерация акушеров и гинекологов
ICG	– Indocyanin green (Индоцианин зеленый)
ISB	– Isosulfane blue (Изосульфан голубой)
NIR	– Near infra-red – ближний инфракрасный свет
P	– статистическая значимость различий

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берштейн, Л.М. Гормональный канцерогенез / Л.М. Берштейн. – СПб.: Наука, 2000. – 200 с.
2. Бохман, Я.В. Рак тела матки / Я.В. Бохман. – Кишинев, 1972. – 218 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
5. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость, больных). Экспресс-информация. Второй выпуск / ред. А.М. Беляев, Г.М. Манихас, В.М. Мерабишвили. – СПб.: Т8 Издательские технологии, 2016. – 208 с.
6. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость) / В.М. Мерабишвили; ред. А.М. Беляев, В.М. Мерабишвили. – СПб.: Ладога, 2015. – 296 с.
7. Мерабишвили, В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011-2012 годы, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам) / В.М. Мерабишвили // Популяционный раковый регистр (IACR № 221) / ред. В.М. Колабутин, А.М. Беляев, В.М. Мерабишвили. – Т. 18. – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2013. – 364 с.
8. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии) : рук. для врачей / В.М. Мерабишвили.

– СПб.: «Коста», 2011. – Ч. 1. – 221 с., Ч. 2 – 247 с.

9. Синельников, Р.Д. Учение о сосудах и лимфоидных органах / Р.Д. Синельников // Атлас анатомии человека. В 4-х т. // ред. Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников, А.Я. Синельников. – Т. 3. – М.: Медицина, 1996. – 192 с.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. – 236 с.
11. Фомин, Д.К. Современные инструментальные методы исследования функционального статуса лимфоузлов у женщин, перенесших радикальные операции по поводу злокачественных опухолей малого таза (обзор литературы) / Д.К. Фомин, И.А. Пятницкий // Вестн. РНЦРР. – 2015. – Т. 15. – С. 1-14.
12. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer / A.K. Sinno [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2014. – Vol. 134. – P. 281-286.
13. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens / C. Bergeron [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 1999. – Vol. 23, № 9. – P. 1102-1108.
14. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella / G. Zavagno [et al.] // GIVOM trial. Ann. Surg. – 2008. – Vol. 247. – P. 207-210.
15. Accuracy of noninvasive in vivo measurements of photosensitizer uptake based on a diffusion model of reflectance spectroscopy / R.A. Weersink [et al.] // J. Photochem. Photobiol. – 1997. – Vol. 66. – P. 326-335.
16. Accuracy of robotic sentinel lymph node detection (RSLND) for patients with endometrial cancer / P.H. Desai [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2014. – Vol. 135. – P. 196-200.
17. Accuracy of sentinel lymph node mapping after previous hysterectomy in patients

- with occult cervical cancer / A. Papadia [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 7. – P. 2199-2205.
18. Accuracy of Sentinel Node in Detecting Lymph Node Metastasis in Primary Endometrial Carcinoma / M.M. Farghali [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16. – P. 6691-6696.
 19. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature / S. Kadkhodayan [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 128, № 2. – P. 397-404.
 20. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling / L. Kilgore [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 1995. – Vol. 56, № 1. – P. 29-33.
 21. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: systematic review and meta-analysis / A. Kong [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol. 18, № 10. – P. 1595-1604.
 22. Ali, A.T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer / A.T. Ali // *Int. J. Gynecol. Cancer* – 2014. – Vol. 24, №3. – P. 384-393.
 23. Application of Combined Two-Dimensional and Three- Dimensional Transvaginal Contrast Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Endometrial Carcinoma. Hindawi Publishing Corporation / H. Zhou [et al.] // *Bio Med. Research International.* – 2014. – Vol. 2015. – P. 1-10.
 24. Arab, M. Comparison of crude and age-specific incidence rates of breast, ovary, endometrium and cervix cancers in Iran / M. Arab, G. Noghabaei, S. N. Kazemi // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 2461-2464.
 25. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study / F. Le'curu [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1686-1691.
 26. Blakely, M. Sentinel Lymph Node Ultra-staging as a Supplement for Endometrial Cancer Intraoperative Frozen Section Deficiencies / M. Blakely, Y. Liu, J. Rahaman // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2017. – Vol. 75. – P. 289-295.
 27. Bradley, E.C. Determination of blood volume using indocyanine green (cardio-

- green) dye / E.C. Bradley, J.W. Barr // *Life Sci.* – 1968. – Vol. 7, № 17. – P. 1001-1007.
28. Brinton, L. *Epidemiology of gynecologic cancers Principles and Practice of Gynecologic Oncology* / L. Brinton, J. Lacey, M. Sherman. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 332 p.
 29. Burger, M.P. Treatment for patients with stage-1 endometrial carcinoma / M.P. Burger, B.W. Mol // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356, № 9232. – P. 853-854.
 30. Burke, T.W. In transabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study / T.W. Burke // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 62. – P. 169-173.
 31. Cabanas, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma / R.M Cabanas // *Cancer.* – 1977. – Vol. 39, № 2. – P. 456-466.
 32. Cancer control in women / P. Boyle [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2003. – Vol. 83. – P. 179-202.
 33. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 136. – P. 1-28.
 34. *Cancer incidence in five continents. Vol. X* / D. Forman [et al.] // *IARC Sci. Publ.* № 164. – Lyon, 2014. – 1365 p.
 35. *Cancer of the skin* / D.S. Rigel [et al.]. – 2nd ed. – Elsevier, 2011. – 698 p.
 36. Chromophore-enhanced in vivo tumor cell destruction using an 808-nm diode laser / W.R. Chen [et al.] // *Cancer Lett.* – 1995. – Vol. 94. – P. 125-131.
 37. Chromophore-enhanced laser-tumor tissue photothermal interaction using an 808-nm diode laser / W.R. Chen [et al.] // *Cancer Lett.* – 1995. – Vol. 88. – P. 15-19.
 38. Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients / P. Paredes [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol Imaging.* – 2005. – Vol. 32. – P. 1238-1287.
 39. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer / J. How [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 137. – P. 436-442.

40. Complications of pelvic lymphadenectomy in patients with endometrial adenocarcinoma / L. Babilonti [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1989. – Vol. 10, № 2. – P. 131-133.
41. Cook, M.G. Pathology of sentinel lymph nodes for melanoma / M.G. Cook, S.D. Palma // *J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 61. – P. 897-902.
42. Cragun, J. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer / J. Cragun, L. Havrilesky, B. Calingaert // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 3668-3675.
43. Cytokeratin staining of resected lymph nodes may improve the sensitivity of surgical staging for endometrial cancer / G.J. Bosquet [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 518-525.
44. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T / G. Lin [et al.] // *J. Magnetic Resonance Imaging.* – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 128-135.
45. Detection of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Cancer with Intracervical Indocyanine Green Injection and Robotically Assisted Near Infrared Imaging: A Feasibility Study in Indian Setting / A. Rajanbabu [et al.] // *Indian J. Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 1-6.
46. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies / E.L. Jewell [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 133, № 2. – P. 274-277.
47. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging / R.W. Holloway [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 126. – P. 25-29.
48. Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer / E. Solima [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 126. – P. 419-423.
49. Diagnostic performance of nanoparticle – enhanced magnetic resonance imaging in

- the diagnosis of lymph node metastases in patients with 127 endometrial and cervical cancer / A.G. Rockall [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 12. – P. 2813-2821.
50. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population based registry from 1994 to 2006 / T. Evans [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104, № 9. – P. 1505-1510.
51. Dye-enhanced laser welding for skin closure / S.D. DeCoste [et al.] // *Laser Surg. Med.* – 1992. – Vol. 12. – P. 25-32.
52. Early Invasive Cervical Cancer: Tumor Delineation by Magnetic Resonance Imaging, Computed Tomography, and Clinical Examination, Verified by Pathologic Results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study / D.G. Mitchell [et al.] // *J. Clinical Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 36. – P. 5687-5694.
53. Efficacy of auto-crosslinked hyaluronan gel for adhesion prevention in laparoscopy and hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / V. Mais [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – Vol. 160, № 1. – P. 1-5.
54. Elisei, F. Sentinel-node mapping in endometrial cancer patients: comparing SPECT/CT, gamma-probe and dye / F. Elisei, C. Crivellaro, D. Giuliani // *Ann. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 31. – P. 93-99.
55. Endometrial carcinoma. Application of the guidelines of 2010: multicentre trial / E. Raimond [et al.] // *Bull. Cancer.* – 2014. – Vol. 101, № 7-8. – P. 703-713.
56. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer / B. Cormier [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 122. – P. 75-80.
57. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 127, № 12. – P. 2893-2917.
58. Evaluating myometrial and cervical invasion in women with endometrial cancer: comparing subjective assessment with objective measurement techniques / F. Mascilini [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 42, № 3. –

- P. 353-358.
59. Evaluation of the sentinel lymph node algorithm with blue dye labeling for early-stage endometrial cancer in a multicentric setting / F. Vidal [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2013. – Vol. 23. – P. 1237-1243.
 60. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification / C.M. Balch [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 6199-6206.
 61. Fisher, B. Barrier function of lymph node to tumor cells and erythrocytes. I Normal nodes / B. Fisher // *Cancer.* – 1967. – Vol. 20, № 11. – P. 1907-1913.
 62. Flower, R.W. Indocyanine green dye fluorescence and infrared absorption choroidal angiography performed simultaneously with fluorescein angiography / R.W. Flower, B.F. Hochheimer // *Johns Hopkins Med. J.* – 1976. – Vol. 138. – P. 33-42.
 63. Fox, I.J. Indocyanine green: physical and physiologic properties / I.J. Fox, E.N. Wood // *Mayo Clin. Proc.* – 1960. – Vol. 35, № 25. – P. 732-744.
 64. Gershenwald, J.E. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma / J.E Gershenwald, M.I. Colome, J.E. Lee // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16, № 6. – P. 2253-2260.
 65. Gien, L.T. Sentinel node mapping with isosulfan blue dye in endometrial cancer / L.T. Gien, J.S. Kwon, M.S. Carey // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2005. – Vol. 27. – P. 1107-1112.
 66. Global cancer statistics, 2015 / A. Lindsey [et al.] // *Ca. Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65. – P. 87-108.
 67. Global health observatory data repository [Electronic resource] / World Health Organization. – Available from: <http://www.who.int/gho/en/>.
 68. Glycemic index, glycemic load and cancer risk / J. Hu [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 24, № 1. – P. 245-251.
 69. Gould, E.A. Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid / E.A. Gould, T. Winship, P.H. Philbin // *Cancer.* – 1960. – Vol. 13. – P. 77-78.
 70. Halsted, W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast

- performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894 / W.S. Halsted // Johns Hopkins Hosp. Bull. – 1894. – Vol. 4. – P. 297-323.
71. Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification 2009: Review of the literature and recommendations for general practice / C. Garbe [et al.] // J. der Deut. Dermatol. Gesellschaft. – 2011. – Vol. 9. – P. 690-699.
72. Holman, L.L. Sentinel lymph node evaluation in women with cervical cancer / L.L. Holman, C.F. Levenback, M. Frumovitz // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2014. – Vol. 21. – P. 540-545.
73. Holub, Z. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study / Z. Holub, A. Jabor, L. Kliment // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2002. – Vol. 23. – P. 53-57.
74. Holub, Z. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer / Z. Holub, A. Jabor, J. Lukac // Med. Sci. Monit. – 2004. – Vol. 10. – P. 587-591.
75. Homesley, H. Feasibility of laparoscopic management of presumed stage I endometrial carcinoma and assessment of accuracy of myoinvasion estimates by frozen section: a gynecologic oncology group study / H. Homesley, G. Boike, G. Spiegel // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2004. – Vol. 14. – P. 341-347.
76. Hydrophilic cyanine dyes as contrast agents for near-infrared tumor imaging: synthesis, photophysical properties and spectroscopic in vivo characterization / B. Riefke [et al.] // SPIE Proc. – 1996. – Vol. 2927. – P. 199-208.
77. Impact of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Endometrial and Cervical Cancer: Comparison with Conventional Radiotracer (99m)Tc and/or Blue Dye / A. Buda [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 23. – P. 2183-2191.
78. Impact of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes detected by immunohistochemical staining / S. Imoto [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 32, № 10. – P. 1175-1179.

79. Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography (PET) Alone on Expected Management of Patients With Cancer: Initial Results From the National Oncologic PET Registry / B.E. Hillner [et al.] // *J. Clinical Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 2155-2161.
80. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: Results of a retrospective multicenter study Ballester / D. Hudry [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 133. – P. 506-511.
81. In vitro and in vivo study of dye diffusion into the human skin and hair follicles / E.A. Genina [et al.] // *SPIE Proc.* – 2000. – Vol. 4142. – P. 63-70.
82. Incidence and survival trends of uncommon corpus uteri malignancies in the Netherlands, 1989-2008 / D. Boll [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 599-606.
83. Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry / C.M. Leevy [et al.] // *JAMA.* – 1967. – Vol. 200. – P. 236-240.
84. Indocyanine green dye-enhanced diode laser photocoagulation of poorly defined subfoveal choroidal neovascularization / E. Reichel [et al.] // *Opthalm. Surg.* – 1994. – Vol. 25. – P. 195-201.
85. Indocyanine green (ICG) and laser irradiation induce photooxidation / S. Fickweiler [et al.] // *J. Photochem. Photobiol.* – 1997. – Vol. 38. – P. 178-183.
86. Indocyanine green videoangiography using cooled charge-coupled devices in central serous choroidopathy / C. Ciamberlini [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 1997. – Vol. 2. – P. 218-225.
87. Infrared fluorescence videomicroscopy of skin capillaries with indocyanine green / G. Monata [et al.] // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* – 1987. – Vol. 6. – P. 25-34.
88. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings / Y. Yildirim [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 154-159.
89. International Agency for Research on Cancer. Online analysis [Electronic

resource]. – Available from: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>.

90. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer technique, experience and results / J. Mücke [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014 – Vol. 134. – P. 287-292.
91. Jakobsen, J.K. Sentinel node biopsy in uro-oncology: a history of the development of a promising concept / J. K. Jakobsen // *Urol. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, №11. – P. 486-493.
92. Jemal, A. Cancer statistics, 2008 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward // *CA Cancer J. Clin.* – 2008. – Vol. 58, № 2. – P. 71-96.
93. Joyce, N. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes / N. Joyce, J.N. Barlin // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 125. – P. 531-535.
94. Kim, C.H. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging / C.H. Kim, R.A. Soslow, K.J. Park // *Gynecol. Cancer.* – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 964-970.
95. Lam, M.C. Lymphoscintigraphy in the evaluation of lower extremity lymphedema: local experience / M.C. Lam, W.Y. Luk, K.H. Tse // *Hong Kong Med. J.* – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 121-125.
96. Laparoscopic Indocyanine Green Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer / A. Papadia [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23. – P.2206-2211.
97. Laparoscopic surgery in gynaecological tumors / D. Querleu [et al.] // *Bull Cancer.* – 2006. – Vol. 93, № 8. – P. 783-789.
98. Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: a novel modality for cancer treatment / W.R. Chen [et al.] // *Cancer Lett.* – 1997. – Vol. 115. – P. 25-30.
99. Levenback, C. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification: gynecologic applications / C. Levenback // *Recent Results Cancer Res.* – 2000. – Vol. 157 – P. 150-158.
100. Lieng, M. Flow differences between endometrial polyps and cancer: a prospective study using intravenous contrastenhanced transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound / M. Lieng, E. Qvigstad, G.F. Dahl //

Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 32, № 7. – P. 935-940.

101. Lin, H. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis / H. Lin [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 28. – P. 46601-46610.
102. Litta, P. Laparoscopic management of early stage endometrial cancer / P. Litta, M. Fracas, C. Pozzan // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 41-44.
103. Long-term tumor resistance induced by laser photo-immunotherapy / W.R Chen [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 81. – P. 808-812.
104. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer / K. May [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – № 1. – P. CD007585.
105. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in endometrial cancer a feasibility study using cervical injection of radiotracer and blue dye / S. Kadkhodayan [et al.] // *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* – 2014. – Vol. 17. – P. 55-58.
106. Mariani, A. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer / A. Mariani, M. Webb, L. Galli // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 76. – P. 348-356.
107. Markus, A. Sentinel lymph node biopsy in endometrial and cervical cancers using freehand SPECT – first experiences / A. Markus, A.S. Ray, D. Bolla // *Gynecol. Surg.* – 2016. – Vol. 87. – P. 1-8.
108. Martinelli, F. Laparoscopic sentinel node mapping in endometrial cancer following hysteroscopic injection of indocyanine green / F. Martinelli, A. Ditto, G. Bogani // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 99-100.
109. McCartney, A. Total laparoscopic hysterectomy with a transvaginal tube / A. McCartney, A. Obermair // *J. Am Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2004. – Vol. 11. – P. 79-82.
110. Mosgaard, B.J. Promising results using sentinel node biopsy as a substitute for radical lymphadenectomy in endometrial cancer staging / B.J. Mosgaard, V.R. Skovlund, H.W. Hendel // *Dan. Med. J.* – 2013. – Vol. 60. – P. A4665.
111. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group / C. Altgassen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. –

- P. 2943-2951.
112. Nieweg, O.E. The history of sentinel lymph node biopsy / O.E. Nieweg, R.F. Uren, J.F. Thompson // *Cancer J.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 3-6.
 113. Niikura, H. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer / H. Niikura, C. Okamura, H. Utsunomiya // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 92. – P. 669-674.
 114. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection / D. Cibula [et al.] // *Int. J. Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 122. – P. 264-268.
 115. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in cervical cancer patients / J.R. Van der Vorst [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2011. – Vol. 21. – P. 1472-1478.
 116. Paley, P.J. Prospective investigation of fluorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging / P.J. Paley, D.S. Veljovich // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215. – P. 1-7.
 117. Panici, P. Complications of Lymphadenectomy in Endometrial Cancer. Results of A Prospective Randomized Multicentric Clinical Trial / P. Panici, S. Tateo, G. Mangili // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 14-16.
 118. Papadia, A. Laparoscopic indocyanine green sentinel lymph node mapping in endometrial cancer / A. Papadia, S. Imboden, F. Siegenthaler // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 7. – P. 2206-2211.
 119. Pelvic lymphocele following radical para-aortic and pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: incidence rate and percutaneous management / M. Conte [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 76. – P. 268-271.
 120. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer / J. Ehrisman [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 69-71.
 121. Phase III randomised trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / G. Fleming [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1173-1178.

122. Photothermal effects on murine mammary tumors using indocyanine green and an 808-nm diode laser: an in vivo efficacy study / W.R. Chen [et al.] // *Cancer Lett.* – 1996. – Vol. 98. – P. 169-173.
123. Prediction of Residual Nodal Disease at Completion Dissection Following Positive Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma / A.J. Sinnamon [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25, № 12. – P. 3469-3475.
124. Preoperative lymphatic mapping and intraoperative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer / E. Pelosi [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* – 2003. – Vol. 24. – P. 971-975.
125. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer / S.C. Dowdy [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 127, № 1. – P. 5-10.
126. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer / S. Kumar [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 132, №1. – P. 38-43.
127. Radioguided sentinel lymph node detection in vulvar cancer / C. Merisio [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2005. – Vol. 15. – P. 493-497.
128. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer / I. Naoura [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 136. – P. 60-64.
129. Robotic blue-dye sentinel lymph node detection for endometrial cancer – Factors predicting successful mapping / R. Eitan [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1659-1663.
130. Rossi, E.C. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical versus hysteroscopic injection / E.C. Rossi, A. Jackson, A. Ivanova // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2013. – Vol. 23. – P. 1704-1711.
131. Rossi, E.C. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study / E.C. Rossi, A. Ivanova,

- J.F. Boggess // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 124. – P. 78-82.
132. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? / K.M. McMasters [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2001. – Vol. 8, № 3. – P. 192-197.
133. Sentinel lymph node biopsy in cervix and corpus uteri cancers / L. Lelievre [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2004. – Vol. 14. – P. 271-278.
134. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review / J. Van de Lande [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 106. – P. 604-613.
135. Sentinel lymph node detection using ^{99m}Tc combined with methylene blue cervical injection for endometrial cancer surgical management: a prospective study. Cordero García / C. López-De la Manzanara Cano [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2014. – Vol. 24. – P. 1048-1053.
136. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? / N.R. Abu-Rustum [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 113, № 2. – P. 163-169.
137. Sentinel lymph node mapping in early stage of endometrial and cervical cancers / T. Allameh [et al.] // *Res. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 20. – P. 169-173.
138. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research / B. Cormier [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 138. – P. 478-485.
139. Sentinel lymphadenectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma / H. Starz [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 162-168.
140. Sentinel node biopsy upstages patients with presumed low- and intermediate-risk endometrial cancer: results of a multicenter study/ M. Ballester [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol 20. – P. 407-412.
141. Sentinel node detection in a patient with recurrent endometrial cancer initially treated by hysterectomy and radiotherapy / P. Van Dam [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2004. – Vol. 14. – P. 673-676.

142. Sentinel node in gynaecological oncology / A. Basta [et al.] // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* – 2005. – Vol. 10. – P. 24-27.
143. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer / C. Louis-Sylvestre [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 97. – P. 151-154.
144. Sentinel node mapping using hysteroscopic injection of indocyanine green and laparoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer staging / A. Ditto [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 132-133.
145. Shepherd, E.S. Targeted selective trachelo-colpectomy for preservation of fertility in a young woman with vaginal clear cell carcinoma / E.S. Shepherd, D.A. Lowe, J.H. Shepherd // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 420-421.
146. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph nodes involvement / M. Colleoni [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 7. – P. 1379-1389.
147. Specimen labelling and processing impacts pelvic lymph node yield: results of a randomized controlled trial / W. Huh [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2008. – Vol. 108. – P. 64-69.
148. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging / G.J. Jager [et al.] // *Radiology.* – 1996. – Vol. 201, № 1. – P. 185-193.
149. Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping / M.B. Schiavone [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 196-202.
150. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma / D.L. Morton [et al.] // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 392-399.
151. Technical outcomes of sentinel lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial / D.N. Krag [et al.] // *Lancet. Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 881-888.

152. The Microanatomic Location of Metastatic Melanoma in Sentinel Lymph Nodes Predicts Nonsentinel Lymph Node Involvement / D.J. Dewar [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 3345-3349.
153. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc99 and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a metaanalysis of earlier studies / A. Karakatsanis [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2016. – Vol. 157, № 2. – P. 281-294.
154. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer / J. Chan [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 106, № 2. – P. 282-289.
155. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials / H. Bucher [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 50. – P. 683-691.
156. The role of laparoscopic interventions in diagnosis and treatment of patients with locally advanced cervical cancer / S.I. Maksimov [et al.] // *Vopr. Onkol.* – 2012. – Vol. 58, № 2. – P. 222-226.
157. The Value of Preoperative Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Node-Negative Endometrial Cancer on Magnetic Resonance Imaging / J.Y. Park [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2017. – Vol. 24, № 8. – P. 2303-2310.
158. Tischendorf, F. On the functional macro- and microstructure of the lymphatic system. In memory of Rudolf Virchow (1821-1902) / F. Tischendorf // *Biochem. Exp. Biol.* – 1980. – Vol. 16, № 4. – P. 447-459.
159. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for earlystage endometrial cancer: a prospective randomized study / M. Malzoni [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 112. – P. 126-133.
160. Touhami, O. Is a More Comprehensive Surgery Necessary in Patients With Uterine Serous Carcinoma / O. Touhami, X.B. Trinh, J. Gregoire // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2015. – Vol. 25. – P. 1266-1270.

161. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer / H. Niikura [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 131. – P. 299-303.
162. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): a new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer / A. Torné [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 128. – P. 88-94.
163. Trends in corpus uteri cancer mortality in member states of the European Union / E. Weiderpass [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 50, № 9. – P. 1675-1684.
164. Trends in endometrial cancer incidence rates in the United States, 1999-2006 / L.M. Duong [et al.] // *J. Women's Health (Larchmt).* – 2011. – Vol. 20, № 8. – P. 1157-1163.