

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Томский национальный  
исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»**

На правах рукописи

**Ляпунов Александр Юрьевич**

**РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ  
СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ  
ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО  
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У БОЛЬНЫХ  
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**Диссертация**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор:

Чернов Владимир Иванович

доктор медицинских наук:

Чернышова Алена Леонидовна

Томск – 2017

## Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
<b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>15</b>
1.1 Современные методы диагностики состояния регионарных лимфатических узлов и основные пути зон регионарного метастазирования при раке шейки матки.....	15
1.2 Концепция «сторожевого» лимфатического узла как компонента органосохраняющего лечения РШМ.....	23
1.3 Эволюция способов визуализации сторожевых лимфатических узлов.....	27
1.4 Использование $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида для выявления сторожевых лимфатических узлов.....	40
1.5 Использование $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ для выявления сторожевых лимфатических узлов.....	43
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>49</b>
2.1 Характеристика клинического материала.....	49
2.2 Методика проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и интраоперационной радиометрической индикации сторожевых лимфатических узлов с РФП $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом и $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ .....	55
2.3 Статистическая обработка результатов.....	64
<b>ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>67</b>
3.1 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом и $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ .....	67
3.2 Интраоперационная детекция сторожевых лимфатических узлов с $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом и $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ .....	80

3.3	Анатомо-топографические особенности локализации сторожевых лимфатических узлов при инвазивном раке шейки матки	
	$T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии.....	85
3.4	Роль состояния СЛУ при проведении органосохраняющего лечения у больных инвазивным РШМ репродуктивного возраста.....	86
3.5	Отдаленные результаты лечения больных с инвазивным раком шейки матки в зависимости от состояния сторожевых лимфатических узлов и объема проведенного оперативного лечения.....	91
	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	100
	<b>ВЫВОДЫ</b> .....	109
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	109
	<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	111

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
- КТ – компьютерная томография
- ЛУ – лимфатический узел
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- p – статистическая значимость различий
- РАТ – радикальная абдоминальная трахелэктомия
- РВТ – радикальная влагалищная трахелэктомия
- РДВ – раздельное диагностическое выскабливание
- РТ – радикальная трахелэктомия
- РФП – радиофармпрепарат
- РШМ – рак шейки матки
- СЛУ – сторожевой лимфатический узел
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ШМ – шейка матки
- СРС – количество импульсов в секунду
- r – корреляционная связь
- U – критерий Манна – Уитни

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Ежегодно диагностируется 16710 новых случаев рака шейки матки. Стандартизированный показатель составляет – 15,1 на 100 тыс. женского населения. Прирост заболеваемости с 2005 по 2015 г. составил 24,47% (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2016). Рак шейки матки занимает пятое место (5,3%) в общей структуре онкологической патологии у женщин и первое место (21,9%) в возрастной категории от 15 до 39 лет (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2014). При этом обращает на себя особое внимание рост числа больных раком шейки матки среди женщин моложе 40 лет, с особенно заметным повышением заболеваемости РШМ в группе женщин до 29 лет, составляющим 2,1% в год (Курунова И.И., Боровская Т.Ф., 2015). Рак шейки матки на I–II стадии выявляется в 60,4% случаев.

Основным методом лечения рака шейки матки является хирургическое лечение. В последнее время хорошо себя зарекомендовали такие операции как конизация и ампутация шейки матки, применяемые при начальных формах рака шейки матки, однако показания к их выполнению ограничены карциномой *in situ* и IA1 стадией при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов (Arimoto T. et al., 2015). Если при глубине инвазии опухоли в строму до 3 мм обнаруживаются раковые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, возрастает риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (до 15%). В этом случае больной следует выполнить модифицированную расширенную экстирпацию матки с придатками (Ramirez P.T., Pareja R., Rendon G.J. et al., 2014).

Традиционное противоопухолевое лечение при начальных стадиях позволяет в подавляющем большинстве случаев сохранить жизнь пациентки, однако приводит к необратимой утрате фертильности, что многократно снижает качество жизни молодых женщин, ранее не реализовавших репродуктивную

функцию. Высокие показатели выживаемости при начальных стадиях РШМ и значительная доля среди заболевших женщин репродуктивного возраста ставят перед онкологами задачу повышения качества жизни за счет проведения органосохраняющего и функционально-щадящего лечения (Ungar L., Palfalvi L. et al., 2014). Поводом для разработки методов лечения начального инвазивного рака шейки матки с сохранением репродуктивной функции явились такие особенности канцерогенеза, как редкое поражение яичников и столь же редкое распространение процесса на тело матки (Nishio H., Fujii T., Sugiyama J. et al., 2013).

В последнее десятилетие для лечения инвазивного рака шейки матки IA2–IB2 стадии по классификации FIGO у молодых больных разрабатывается и все более широко внедряется органосохраняющая операция – радикальная абдоминальная трахелэктомия (PAT) (Rob L., Skapa P., Robova H., 2013). Трансабдоминальный доступ позволяет проводить операции при размерах опухоли до 6 см, IA2–IB2 стадии FIGO, в отдельных случаях при IB2–IIA стадии при размерах опухоли до 4 см и отсутствии признаков метастазирования. Прототипом современной радикальной абдоминальной трахелэктомии фактически является расширенная цервикэктомия, разработанная в 1950-х годах румынским гинекологом E. Aburel для лечения пред- и микроинвазивного рака шейки матки. Спустя 30 лет идея E. Aburel была дополнена и реализована D. Dargent (Франция), который в 1986 году выполнил радикальную влагалищную трахелэктомию с подзвдошно-обтураторной лимфаденэктомией (Dargent D., Brun J.L., Roy M. et al., 1994). В 1997 г. Smith и Ungar предложили выполнять радикальную трахелэктомию с использованием абдоминального доступа, полагая, что такой вариант технически проще.

Суть радикальной абдоминальной трахелэктомии состоит в полном удалении шейки матки с околошеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами. При этом сохраняются яичники, маточные трубы и тело матки с внутренним зевом, что и обеспечивает возможность последующей беременности и родов (Tokunaga H. et al., 2015). В первую очередь

выполняют тазовую лимфаденэктомию и удаленные лимфоузлы подвергают срочному гистологическому исследованию. В зависимости от его результатов ход операции корректируется. В случае метастатического поражения лимфоузлов объем операции изменяется до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников. При благоприятном результате (отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах) выполняют второй этап радикальной абдоминальной трахелэктомии – удаление шейки матки с парацервикальной, параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища. Интактность проксимального края резекции шейки матки подтверждают при срочном морфологическом и гистологическом исследовании (Brown A.J., Shah S.J. et al., 2016).

Подвздошно-тазовая лимфодиссекция у больных, страдающих раком шейки матки, предусматривает три основных направления:

- 1) уточнение стадии заболевания путем морфологического исследования удаленных лимфатических узлов;
- 2) профилактику местных рецидивов заболевания и генерализации ракового процесса;
- 3) улучшение отдаленных результатов лечения онкологических больных.

Риск лимфогенной диссеминации опухоли при РШМ IA2 стадии в регионарные лимфатические узлы составляет 2,8–4,8%, при IB – 13,6–15,9%, тактика лечения может быть основана на результатах экспресс-морфологического или послеоперационного исследования удаленных лимфатических узлов (Tsikouras P. et al., 2016). Многие авторы справедливо подчеркивают, что удаление лимфатических узлов не приносит пользу большинству пациенток с начальными стадиями рака шейки матки. Лимфаденэктомия увеличивает продолжительность операции и, возможно, кровопотерю, повышает риск повреждения магистральных сосудов, бедренно-полового нерва, лимфедемы и образования лимфатических кист. Общее количество других тяжелых осложнений не превышает 6% (Ohba Y., Todo Y., Kobayashi N. et al., 2011).

Особенно важной является возможность визуализации и оценки состояния лимфоузлов непосредственно в ходе хирургического удаления опухолей с целью

выявления лимфогенного метастазирования при злокачественных новообразованиях шейки матки (Xu X. et al., 2016). Доступные в настоящее время неинвазивные методы исследования (УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томографии, радионуклидные методы исследования) не могут дать четкого ответа о наличии или отсутствии метастазов в лимфатических узлах. Диагностировать микрометастазы можно только морфологическими или молекулярно-биологическими методами, для чего необходима ткань опухоли, которую можно было бы исследовать под микроскопом (Dusek L. et al., 2012).

В связи с вышеизложенным концепция определения сторожевых лимфоузлов приобретает все большее признание и введена для многих локализаций опухолей в стандарты хирургического лечения Европейской организацией по изучению и лечению рака (Kadkhodayan S., Hasanzadeh M., Treglia G. et al., 2015). Определение СЛУ как анатомически расположенного первого ЛУ на пути лимфатического оттока от органа впервые было дано Gould почти полвека назад, в 1960 г., и дополнено R.M. Cabanas в 1977 году. Концепция биопсии сигнальных лимфоузлов основана на предположении, согласно которому метастазы в регионарных лимфатических узлах появляются в определенном порядке, который обусловлен анатомическими особенностями путей лимфооттока от того или иного отдела органа. При этом, как правило, один или несколько регионарных лимфатических узлов, называемых «сторожевыми», первыми оказываются на пути оттока лимфы и, следовательно, первыми поражаются мигрирующими с током лимфы опухолевыми клетками. Эти узлы, фильтруя афферентную лимфу, становятся «капканом» для злокачественных клеток, поэтому биопсия СЛУ (с последующим гистологическим исследованием) позволяет получить объективные диагностические данные о распространении злокачественного процесса (Yamamoto S., Maeda N. et al., 2013). В то же время исследование сторожевых лимфатических узлов не входит в стандарт хирургического лечения РШМ.

Существует три основных метода определения СЛУ: контрастно-визуальный, изотоп-ассоциированный и сочетанный (краситель + изотоп)

(Eiriksson L.R. et al., 2012). Основными агентами, используемыми для идентификации СЛУ при РШМ, являются меченные технецием-99м коллоидные наноматериалы, синий краситель (isosulfan blue or methylene blue) и в последнее время indocyanine green (ICG) (Buda A., Papadia A., Zapardiel I. et al., 2016). Синий краситель является самым простым способом определения СЛУ, когда нет специализированного оборудования, однако характеризуется низким уровнем обнаружения СЛУ по сравнению с двумя остальными методами. Наиболее эффективным лимфотропным красителем для визуализации сторожевых лимфатических узлов во время операции является «indocyanine green» (ICG), однако данный способ требует наличия специального оборудования, наряду с невозможностью оценки СЛУ на дооперационном этапе. Основным недостатком метода является то, что СЛУ окрашиваются через 30–60 мин после введения препарата по периметру опухоли, что требует высокого профессионализма работы операционной бригады (Kara P.P., Ayhan A., Caner B. et al., 2008).

Применение радиоактивных нанокolloидов в онкологии основано на возможности быстрого и эффективного выявления СЛУ. Оптимальным методом выявления СЛУ считается использование меченных технецием-99м нанокolloидов для скинтиграфического или радиометрического определения локализации узла (Karakatsanis A. et al., 2016). При этом определяющим фактором в выборе индикатора является размер радиоактивных частиц. Коллоид с размером частиц менее 50 нм может накапливаться не только в СЛУ, но и последующих узлах. Частицы более 100 нм медленно мигрируют с места инъекции. Оптимальным для выявления сторожевых лимфатических узлов был признан коллоид с размером частиц от 50 до 80 нм (Ogawa S., Kobayashi H., Amada S. et al., 2010).

Появление метода точной клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов способствовало бы уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определению показаний к органосохраняющему лечению (Lennox G.K., Covens A. et al., 2017).

В мировой ядерной медицине существует ряд радиофармпрепаратов (РФП) для выявления СЛУ. В нашей стране для выявления СЛУ применяется  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид, разрешенный для клинического использования при сцинтиграфии печени. Основным недостатком этого РФП является невысокий уровень его аккумуляции в СЛУ (1–1,5% от введенной дозы) ((Чернов В.И., Синилкин И.Г., Ширяев С.В., и др., 2010).).

Учитывая отсутствие зарегистрированных в Российской Федерации препаратов для визуализации СЛУ, в Томском НИМЦ и Томском политехническом университете в рамках проекта № 16.N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием- $^{99m}$  гамма-оксида алюминия» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу») был разработан оригинальный РФП на основе меченного технецием- $^{99m}$  гамма-оксида алюминия ( $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ ) (Скуридин В.С. и др., 2015).

**Цель исследования** – изучить возможности применения радионуклидных методов визуализации сторожевых лимфатических узлов с применением  $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$  при органосохраняющем лечении больных раком шейки матки  $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0$  –  $\text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$  стадии репродуктивного возраста.

**Задачи исследования:**

1. Оценить диагностическую эффективность ОФЭКТ и интраоперационной радиометрической индикации СЛУ с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида и  $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$  при органосохраняющем лечении  $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0$  –  $\text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$  стадии рака шейки матки.

2. Выявить анатомо-топографические особенности локализации сторожевых лимфатических узлов при  $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0$  –  $\text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$  стадии рака шейки матки.

3. Оценить 3-летнюю общую, безрецидивную и безметастатическую выживаемость у женщин репродуктивного возраста, больных раком шейки матки

$T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_{0-1}M_0$  стадии, в зависимости от состояния сторожевых лимфатических узлов.

4. Разработать алгоритм по использованию радионуклидных методов выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении больных  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадии рака шейки матки.

### **Научная новизна**

Впервые проведена клиническая апробация РФП на основе  $^{99m}Tc-Al_2O_3$  для выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении больных раком шейки матки  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадии. Доказано, что оптимальным РФП является  $^{99m}Tc-Al_2O_3$ , который в 4-6 раза активнее аккумулируется в СЛУ, по сравнению с  $^{99m}Tc$ -фитатным коллоидом, что облегчает их сцинтиграфическую и интраоперационную визуализацию.

Впервые показано, что наиболее часто СЛУ при раке шейки матки  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадии локализуются в проекции наружных подвздошных лимфатических узлов (51,5%) и в проекции запирательных лимфатических узлов (24,3%).

Доказано, что оценка состояния регионарных лимфатических коллекторов при раке шейки матки  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадии позволяет оптимизировать объем хирургического лечения у пациенток с данной патологией.

Установлено негативное влияние метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов на 3-летнюю безрецидивную выживаемость у больных раком шейки матки  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_{0-1}M_0$  стадии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведены клинические исследования радиофармпрепарата на основе  $^{99m}Tc-Al_2O_3$ , доказано, что указанный РФП позволяет интраоперационно визуализировать сторожевые лимфатические узлы при хирургическом лечении рака шейки матки  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадии с чувствительностью 98,1% и специфичностью 100%, определены основные места локализации сторожевых лимфатических узлов у пациенток с данной патологией.

Доказано, что выявление и морфологическое исследование сторожевых лимфатических узлов у больных раком шейки матки  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадии позволяет индивидуализировать объем оперативного вмешательства.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм определения сторожевых лимфатических узлов с применением  $^{99m}Tc-Al_2O_3$  при хирургическом лечении рака шейки матки  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадии с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и интраоперационной радиометрической индикации.

### **Методология и методы исследования**

В основе методологии диссертационной работы — современные практические и теоретические представления о методах выявления и роли состояния сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях.

Диссертация выполнялась в несколько этапов. Пациенткам был выполнен комплекс инструментальных, морфологических и лабораторных исследований для определения их общего состояния и для оценки состояния шейки матки. Всем пациенткам для выявления сторожевых лимфатических узлов проводилась однофотонная-эмиссионная компьютерная томография и интраоперационная радиометрическая индикация с последующей прямой радиометрией макропрепарата. В группе контроля для выявления СЛУ применялся  $^{99m}Tc$ -фитатный коллоид, в основной группе  $^{99m}Tc-Al_2O_3$ . После проведенных сцинтиграфических и радиометрических исследований у 46 пациенток поражения сторожевых лимфатических узлов выявлено не было, у 14 пациенток было обнаружено метастатическое поражение СЛУ. В связи с чем, 46 пациенткам была выполнена органосохраняющая операция в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии и 14 пациенткам была выполнена конверсия в расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников и последующим адьювантным лечением. Все больные наблюдались в течение трех лет для оценки показателей 3-летней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости. Полученные

результаты были проанализированы и обработаны корректными методами статистического анализа.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

Радионуклидные методы исследования сторожевых лимфатических узлов с использованием инновационного лимфотропного радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  позволяют с высокой эффективностью выявлять сторожевые лимфатические узлы при инвазивном раке шейки матки  $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$  стадии. Указанный радиофармпрепарат активно накапливается в сторожевых лимфатических узлах, что облегчает их сцинтиграфическую и интраоперационную радиометрическую визуализацию.

Выявление, биопсия и морфологическое исследование сторожевых лимфатических узлов при инвазивном раке шейки матки способствуют точной клинической оценке состояния регионарных лимфатических коллекторов, корректному определению стадии заболевания, а также индивидуализации объема оперативного вмешательства.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность проведенного исследования подтверждается достаточным числом больных основной и контрольной групп (30 и 30 пациенток соответственно), высоким методологическим уровнем с использованием современных информативных методов исследования: клинических, диагностических, морфологических. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала.

### **Апробация материалов диссертации**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийском конкурсе молодых ученых по онкологии в рамках XVII Российского онкологического конгресса (Москва, 2014 год), на конкурсе молодых ученых имени Е.А. Шкаповой (Красноярск, 2015 г.), конгрессах Европейского общества ядерной медицины (Гамбург, 2015 г., Барселона, 2016 г.), II Петербургском онкологическом форуме (22–24 июня, 2016 г.), обществе рентгенологов (Томск, 9

февраля 2017 г.), обществе онкологов (Томск, 16 февраля 2017 г.), конкурсе молодых ученых-онкологов имени Н. Васильева (Томск, 28 апреля 2017 г.).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Методика и алгоритм определения сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении инвазивного рака шейки матки с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и интраоперационной радиометрической индикации внедрены в клиническую практику НИИ онкологии Томского НИМЦ.

### **Публикации**

По теме опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования. Соискатель самостоятельно проводил комплекс сцинтиграфических и интраоперационных радиометрических исследований у пациенток вошедших в данное исследование. (Разработка дизайна исследования и определение методологии исследования, анализ и обобщение полученных данных, анализ данных литературы по теме диссертации, статистическая обработка материала, интерпретация результатов, в создании электронной базы, а также, в подготовке научных публикаций и оформлении диссертации).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, трех глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, и указателя литературы, включающего 159 источников, из них 37 отечественных и 122 иностранных. Работа содержит 12 таблиц и 34 рисунка.

## Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные методы диагностики состояния регионарных лимфатических узлов и основные пути зон регионарного метастазирования при раке шейки матки

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов является определяющим фактором прогноза у операбельных больных раком шейки матки (РШМ) и имеет ведущее значение в распространении процесса [1, 19, 31]. При поражении лимфоузлов таза общая 5-летняя выживаемость снижается на 15–30% в зависимости от клинической стадии опухолевого процесса и локализации метастатических узлов, не превышая 25% при выявлении метастазов в поясничных лимфоузлах. При одностороннем поражении 1–3 лимфатических узлов прогрессирование наступает у 30–50% больных, при наличии 4 и более лимфогенных метастазов – в 68% наблюдений [20]. В случаях обнаружения множественного двустороннего метастатического поражения риск регионарного рецидива в 2 раза выше, чем у пациенток с односторонней локализацией метастазов [85]. По данным различных авторов, частота выявления метастатически измененных лимфоузлов при РШМ IB стадии варьирует от 7 до 27% (в среднем 15–18%), при II стадии – от 25 до 35%, а при III–IV стадии – от 50 до 60%. Поясничные лимфатические узлы при микроинвазивном и инвазивном раке шейки матки поражаются не более чем в 2,5% случаев [61, 68, 76, 83].

Клинические наблюдения показывают, что чаще всего метастазы при раке шейки матки обнаруживаются в следующих шести группах лимфатических узлов, являющихся для шейки матки регионарными: околошеечных (парацервикальных), околоматочных (параметральных), запираательных, внутренних подвздошных, наружных подвздошных и общих подвздошных. Значительно реже наблюдается метастазирование рака шейки матки в околоаортальные и паховые лимфатические узлы [77, 120]. Перечисленные группы узлов, в свою очередь, могут быть подразделены на три подгруппы: первичная (околошеечные и околоматочные),

промежуточная (наружные и внутренние подвздошные, запираательные) и вторичная подгруппа (общие подвздошные, околоаортальные и паховые лимфатические узлы). Определено два основных пути лимфогенного метастазирования при раке шейки матки. Первый путь: от околошеечных и околоматочных узлов к наружным подвздошным и запираательным, а затем к околоаортальным и значительно реже – паховым лимфатическим узлам. Второй основной путь: от околошеечных и околоматочных узлов к внутренним подвздошным, а затем к общим подвздошным и околоаортальным лимфатическим узлам [3, 11, 22, 44, 100, 117].

Распространение раковых клеток может происходить как по одному из этих путей, так и по обоим, а также только с одной стороны или билатерально.

Этапы лимфогенного метастазирования рака шейки матки:

I этап – наружные, внутренние подвздошные и запираательные лимфоузлы;

II – общие подвздошные;

III – поясничные;

IV – средостения и надключичных областей.

Кроме того, при метастатическом поражении лимфоузлов таза может наблюдаться ретроградное метастазирование в паховые лимфатические узлы.

В настоящее время ведущая роль в оценке распространенности опухолевого процесса и выявлении регионарных метастазов отводится методам лучевой диагностики [16, 30, 31, 33, 59]. В современной лучевой диагностике лимфатические узлы оцениваются различными методами.

#### *1. Ультразвуковое исследование:*

Одним из основных методов диагностики метастазов РШМ в регионарных ЛУ является ультразвуковая томография (УЗТ). В настоящее время существуют немногочисленные публикации, которые выделяют семиотические признаки, а также достаточно полно характеризуют показатели информативности опухолевого, а также неопухолевого поражения подвздошных ЛУ при РШМ [6, 29, 49, 60].

При метастатическом поражении ЛУ приобретают округлую или овальную форму, визуализируются как отдельные или сливающиеся в конгломераты неправильной формы. УЗТ позволяет определить локализацию, размеры, количество патологически измененных забрюшинных ЛУ, что важно для планирования лечения [73]. Некоторые авторы считают, что увеличение диаметра ЛУ, определяемого при ультразвуковом исследовании, более 1,0 см является основным признаком, который указывает на наличие метастазов. По результатам исследования Е.В. Бариновой (ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»), в которое были включены 93 больных РШМ, установлено, что УЗТ является высокоинформативным методом диагностики метастазов в забрюшинных ЛУ. Его чувствительность составляет 90,4 %, специфичность – 95,2 %, точность – 83,9 %.

Также активно используется УЗИ с ЦДК (цветовым доплеровским картированием), особенно дополненным контрастированием и трехмерным сбором данных, визуализируются кровеносные сосуды лимфатических узлов, благодаря чему появляются дополнительные диагностические возможности для разграничения опухолевого ангиогенеза (визуализация сосудов по периферии лимфатических узлов с пенетрацией капсулы, отсутствие типичных сосудов в воротах узла, смещение центральных сосудов) от доброкачественных лимфаденопатий [16, 141].

В онкогинекологии высокочастотное (7–15 МГц) УЗ-исследование наиболее часто применяется для визуализации поверхностных паховых ЛУ. На сонограммах неизмененные ЛУ представляют собой объемные образования овоидной формы, с гиперэхогенными жировыми воротами и ровными контурами гипоэхогенной коры [30, 33, 43]. Иногда в норме ЛУ могут практически не визуализироваться и сливаться с окружающей жировой стромой, т.е. быть изоэхогенными. При метастатическом поражении форма ЛУ становится более округлой – соотношение между длинной осью и короткой  $< 2$ . Кроме того, частым изменением пораженных ЛУ на получаемых сонограммах являются потеря лимфоузлами жировых ворот, а также утолщение, повышенная гипоэхогенность или выпячивание их коркового слоя [16]. УЗИ лимфатических узлов с биопсией

последних или без таковой часто используется перед хирургическим лечением для определения состояния паховых ЛУ. Главным недостатком УЗИ является отсутствие возможности адекватно оценивать состояние более глубоких ЛУ – таза и брюшной полости. Кроме того, дифференцировка метастатически пораженных ЛУ с помощью УЗИ, впрочем, как и при использовании других методов лучевой визуализации, зачастую сталкивается с большими сложностями [49, 60, 107].

## 2. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография

Рентгеновская компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются малоинвазивными, легко воспроизводимыми и все более доступными методами лучевой диагностики. Возможность исследовать ЛУ в любом месте их локализации, а также их качественная визуализация сделали рентгеновскую и МР-томографии основными диагностическими инструментами оценки лимфатических узлов в онкогинекологии [59, 73]. Оба метода имеют одинаковые морфологические критерии в дифференцировке злокачественности или доброкачественности ЛУ, а именно: размер, форма, границы, плотность и количество ЛУ в определенном регионе. Размер ЛУ на поперечных (аксиальных) КТ или МР-сканах является основным диагностическим маркером в определении их функционального состояния. Принято считать, что размер ЛУ при их метастатическом поражении всегда должен превышать 10 мм по короткой оси (cut of = 10 мм). Однако при выборе такого порогового значения необходимо учитывать и локализацию ЛУ [31, 33, 72]. В таблице 1 приведены нормальные размеры ЛУ различных локализаций по их короткой оси.

Таблица 1 – Нормальные размеры ЛУ в зависимости от их локализации

Тип лимфоузлов	Размер по короткой оси, мм
Верхние парааортальные	9
Нижние парааортальные	11
Общие подвздошные	9

Продолжение таблицы 1

Тип лимфоузлов	Размер по короткой оси, мм
Внутренние подвздошные	7
Запирательные (обтураторные)	8
Парацервикальные, параректальные, парасакральные	В норме не видны
Паховые	15

*Примечание.* Данные взяты из работы М.С. Lam (Lam et al., 2014).

Хотя размер ЛУ и считается наиболее значимым признаком в оценке его метастатического поражения, было показано, что даже небольшие ЛУ могут содержать в себе раковые клетки. Кроме того, известно, что размеры ЛУ увеличиваются и при реактивных гиперплазиях последних. Нормальные ЛУ чаще всего имеют овоидную форму. При злокачественной инфильтрации лимфатические узлы становятся более округлыми [16, 30]. В работе (Jager et al., 1996) приводится следующий критерий злокачественности тазовых лимфатических узлов: соотношение между короткой и длинной осями превышает 0,8, при этом длина ЛУ по короткой оси находится в диапазоне 8–10 мм. Неизмененные ЛУ характеризуются ровными, хорошо отличимыми контурами. Неровные контуры метастатически пораженных ЛУ говорят об экстракапсулярном распространении злокачественных клеток. При раке тела или шейки матки указанный критерий метастатического поражения ЛУ обладает чувствительностью в 75% и специфичностью в 98% случаев. Корковый слой нормальных лимфатических узлов имеет гомогенную плотность (на КТ) или интенсивность сигнала (на МРТ) как до, так и после контрастного усиления. ЛУ, содержащие в себе раковые клетки или участки некроза, после контрастного усиления гетерогенны и могут иметь в себе маленькие кистозные полости [59, 81]. Отсутствие на КТ/МР-сканах жировых ворот в ЛУ также может

свидетельствовать об их поражении. Было показано, что КТ является лучшим методом в определении участков некроза в лимфатических узлах. В некоторых работах было продемонстрировано, что наличие на КТ- или МРТ-сканах некротических зон (зоны) в лимфатических узлах обладает высокой (90%) прогностической значимостью их злокачественного поражения при РШМ [156].

В нескольких исследованиях было показано, что оценка поражения ЛУ только с помощью КТ-сканов обладает достаточно низкими значениями чувствительности и точности, а именно 43–65% и 69–90% соответственно (Lai, Rockall, 2010). При этом КТ имеет преимущество перед другими методами визуализации в определении кальцификатов в лимфатических узлах. Последний критерий, причем независимо от размера лимфоузла, увеличивает чувствительность КТ-исследования в определении метастатического поражения лимфатических узлов [30, 31, 33,]. Использование контрастных средств на основе йода при КТ-сканировании малого таза позволяет лучше визуально отграничить лимфатические узлы от прилежащих сосудов. Тем не менее использование контрастных веществ не вносит вклад в дифференцировку между реактивно и метастатически измененными ЛУ – они одинаково накапливают контрастное вещество. Дело в том, что накопление контрастного вещества в лимфатических узлах говорит о состоянии их кровоснабжения, но не отражает их инфильтрацию опухолевыми клетками при метастатическом поражении. Таким образом, результаты контрастного усиления при КТ- сканировании не дают информации о потере «фильтрационной» способности ЛУ при их злокачественной инфильтрации [96, 59].

К настоящему времени метод МРТ в визуализации ЛУ открывает все новые возможности благодаря появлению следующих модификаций: 1) получение диффузно-взвешенных изображений и 2) использование наночастиц оксида железа. Внутривенное введение наночастиц оксида железа с последующим МР-сканированием дает возможность получить как функциональное, так и морфологическое изображение ЛУ одновременно [90, 96]. Указанные частицы достигают ЛУ двумя путями: 1) напрямую, путем транскапиллярного

распространения через венулы и медуллярный синус; 2) опосредованно, через межклеточное пространство, откуда через афферентные сосуды они попадают в ЛУ. Макрофаги здоровых ЛУ захватывают наночастицы, причем пик фагоцитоза наступает через 24–36 часов от момента введения. При этом на T2-взвешенных изображениях сигнал от лимфоузла, в который проникли наночастицы оксида железа, становится более слабым. В метастатически пораженных ЛУ захвата наночастиц не происходит, поэтому сигнал от них на T2-взвешенных изображениях не изменится [105, 107]. По данным различных исследований, обсуждаемый метод показал своё преимущество в чувствительности перед обычным МР-сканированием – 82–93% по сравнению с 38–73% [126]. По данным Н.А. Рубцовой (2011), чувствительность, специфичность и диагностическая точность МРТ при оценке состояния забрюшинных и внутритазовых лимфатических узлов у пациенток, которым планировалось выполнение радикальной абдоминальной трахелэктомии, составили 88,1; 97,9 и 86,7% соответственно.

### 3. *Позитронно-эмиссионная томография*

В клинической онкологии позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) как диагностический метод используется с 1990-х годов. В отечественной литературе представлено небольшое число работ, посвященных использованию ПЭТ в онкогинекологии [26, 78]. Это объясняется малым количеством ПЭТ-центров в РФ и высокой стоимостью проводимого ПЭТ-исследования, что препятствует широкому применению позитронно-эмиссионной томографии в клинической и научной деятельности. Основным радиофармпрепаратом в ПЭТ-диагностике распространения злокачественного процесса является 18-ФДГ. Накопление радиометки в злокачественных очагах определяется способностью опухолевых клеток метаболизировать глюкозу более интенсивно, чем интактные клетки. Однако известно, что при доброкачественных воспалительных заболеваниях способность к метаболизму глюкозы также возрастает [77, 116, 156].

Несмотря на сложность и высокую технологичность данного метода, было показано, что для оценки ЛУ малого таза при раке шейки матки точность ПЭТ

с 18-ФДГ в качестве радиометки составляет всего 73%, а для оценки парааортальных ЛУ – 86%. Кроме того, обнаружено, что ПЭТ не способна определять метастатические очаги в ЛУ < 2 мм. В работе К. Kitajima (2010) было показано, что чувствительность ПЭТ, совмещенной с рентгеновской КТ (ПЭТ–КТ), в диагностике поражения тазовых и парааортальных ЛУ составила 51%, однако при высокой специфичности и точности (99,4% и 99,7% соответственно). Указанные точность и специфичность были сопоставимы с таковыми при КТ или МРТ-исследованиях. Таким образом, современные возможности оценки состояния ЛУ с помощью существующих позитронно-эмиссионных методов не позволяют считать ПЭТ золотым стандартом диагностики поражения лимфатических узлов у больных с опухолями малого таза [16, 26, 30, 31, 153]. В настоящее время точность методов диагностики функционального статуса лимфатических узлов является недостаточной. Указанный факт можно объяснить тем, что видимые на лучевых (КТ, МРТ) и ультразвуковых изображениях изменения ЛУ зачастую не позволяют провести диагностическую границу между происходящими метастатическими и доброкачественными перестройками [6, 29, 59]. «Золотым» стандартом в определении статуса регионарных лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях является морфологическое и гистологическое исследование морфологического материала. Диагностировать микрометастазы возможно только морфологическими или молекулярно-биологическими методами, для которых необходима ткань опухоли, которую можно исследовать под микроскопом [11, 19, 33, 51]. В связи с чем, методика определения биопсии сигнальных лимфоузлов приобретает все большее признание. Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) этот метод введен в стандарты хирургического лечения для многих локализаций опухолей [18, 24, 46, 54, 64, 94, 108].

## **1.2 Концепция исследования «сторожевого» лимфатического узла как компонента органосохраняющего лечения рака шейки матки**

Вопросы органосохраняющего лечения рака шейки матки в течение многих десятилетий продолжают оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов в связи с высокой частотой данной патологии у пациенток репродуктивного возраста, что обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы [1, 9, 10, 17]. Проблема ранней диагностики РШМ в России не решена, о чем свидетельствуют данные 2015 года о распределении заболевших по стадиям опухолевого процесса: I-II стадии – 60,4%, III стадия – 29,5%, IV стадия – 10,1%. Тем не менее абсолютное число больных, являющихся потенциальными кандидатами для органосохраняющего лечения, достаточно велико, что обуславливает необходимость проведения собственных исследований, внедрения уже известных и разработки новых подходов к лечению РШМ с сохранением фертильности [22, 32, 50, 69, 111].

Началом хирургической эпохи в лечении рака шейки матки принято считать вторую половину XIX века, когда в Европе и в России были выполнены первые расширенные влагалищные и абдоминальные гистерэктомии. Современная хирургия РШМ – это результат значительных усилий нескольких поколений хирургов и специалистов смежных областей медицины [1, 39, 40]. По мере накопления данных об этиологии и патогенезе рака шейки матки, особенностях его течения и метастазирования изменялись и подходы к хирургическому лечению данного заболевания [32, 56]. Четкая тенденция к увеличению объемов операций с целью повышения онкологической радикальности, наблюдавшаяся на протяжении многих лет, в последние десятилетия XX века заметно снизилась, более активно начали развиваться различные органосохраняющие и функционально-щадящие методики лечения, направленные на повышение качества жизни больных и на их полноценную медико-социальную реабилитацию [1, 36, 69, 111, 144, 150].

Термин «трахелэктомия» является производным от греческого «trachelos» (шея), в качестве синонима может быть применено понятие «цервикэктомия» [119, 131]. Подобная операция была впервые предложена румынским гинекологом Е. Aburel; в ее ходе, помимо тазовых лимфатических узлов, удаляют шейку и верхнюю часть влагалища, а остальную часть матки сохраняют. Впервые радикальная трахелэктомия была выполнена D. Dargent (Франция) в декабре 1986 года, и в 1994 году он опубликовал данные по группе больных, состоящей из 25 человек. В оригинальном варианте эта операция заключалась в выполнении лапароскопической тазовой лимфаденэктомии с последующим удалением 2/3 шейки матки с влагалищной манжеткой шириной 2 см и параметрэктомией, соответствующей II типу по River (1974). Все этапы трахелэктомии, кроме удаления лимфатических узлов, осуществлялись из влагалищного доступа. После смерти D. Dargent в 2005 году D. Querleu и M. Roy назвали эту операцию его именем.

Позже L. Ungar (Венгрия) разработал технику радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ). Объем данной операции приближается к расширенной экстирпации матки и включает удаление шейки матки с тканями параметрия и манжетой влагалища, а также тазовую лимфаденэктомию. При этом сохраняются воронкотазовые и собственные связки яичников, формируется анастомоз между телом матки и стенкой влагалища. Исследование Ungar является самым большим в мире, в него включено более 120 больных.

Первоначально радикальная абдоминальная трахелэктомия разрабатывалась как адекватная альтернатива расширенным операциям у пациенток с микроинвазивным и инвазивным РШМ при размерах опухоли до 2 см [3, 22]. Классическая радикальная гистерэктомия заключается в удалении матки с придатками, верхней трети влагалища, параметрия, крестцово-маточных и пузырно-маточных связок, общих, наружных, внутренних подвздошных и obturatorных лимфатических узлов. Основное отличие радикальной трахелэктомии (РТ) от радикальной гистерэктомии при сопоставимых размерах новообразования заключается в том, что при РТ сохраняются тело матки, яичники

и маточные трубы [44, 67]. Только в этом случае могут быть соблюдены принципы онкологической радикальности наряду с сохранением фертильности [36, 38].

Технически выполнение радикальной влагалищной трахелэктомии (РВТ) возможно при наличии подготовленных специалистов, обладающих значительным опытом в вагинальной и лапароскопической хирургии [100, 101, 119]. Однако для большинства из них лапаротомный доступ является исторически более приемлемым. Это обстоятельство стало основной мотивацией для развития техники радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ), впервые описанной в 1997 году коллективом авторов из Великобритании, Венгрии и США. В настоящее время РАТ наиболее часто выполняется в Восточной Европе, США и Японии (таблица 2).

Таблица 2 – Опубликованные исследования по применению радикальной трахелэктомии в лечении РШМ

Авторы	Тип операции	n	Длительность наблюдения (мес)
Wang, Пекин, 2006	РАТ	13	21
МНИОИ, 2010	РАТ	72	61
Helman, Тель-Авив, 2011	РВТ	140	48
Saso, Лондон, 2011	РАТ	30	24
Abu-Rustum, Нью-Йорк, 2012	РАТ	105	24
Nishio, Токио, 2013	РАТ	114	48
Mangler, Вашингтон, 2014	РВТ	320	76

Приоритетными задачами предоперационной диагностики при отборе больных для радикальной трахелэктомии являются: 1) оценка характеристик опухоли шейки матки; 2) оценка состояния параметральных пространств и регионарных лимфатических узлов; 3) исключение наличия опухолевых очагов за пределами таза [29, 56, 72].

Особенно важным является наличие опухолевых клеток по краю резекции шейки матки и наличие метастатического поражение регионарных лимфатических узлов. В случае наличия опухолевых клеток по краю резекции и в лимфатических узлах производится конверсия на расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников [45, 67, 159].

Следует подчеркнуть, что разрешающая способность современных диагностических методов не позволяет выявить микрометастазы в лимфатических узлах на дооперационном этапе [51]. В то же время важным является возможность визуализации и оценки состояния лимфоузлов непосредственно в ходе хирургического вмешательства для выявления лимфогенных метастазов [20]. Для этих целей многие хирурги в ходе выполнения РАТ используют методику определения сторожевых лимфоузлов [13, 18, 24, 43, 46, 54, 64, 71].

Исследование «сторожевых» лимфатических узлов у больных раком шейки матки способствует точной клинической оценке состояния регионарных лимфатических узлов, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определяя показания к органосохраняющему лечению, а также более адресному применению адъювантной терапии [79, 101, 118, 121]. Таким образом, в настоящее время использование концепции «сторожевых» лимфатических узлов становится особенно актуальным [46, 64, 128].

### 1.3 Эволюция способов визуализации сторожевых лимфатических узлов

С момента появления и до настоящего времени было разработано много методик выявления сторожевого лимфатического узла. Можно выделить следующие из них:

- 1) контрастная лимфография;
- 2) радионуклидный метод;
- 3) радионуклидно-визуальный метод;
- 4) флуоресцентный метод;
- 5) магнитный метод.

История лимфографии началась более 100 лет назад, когда Саппи (Sappey) впервые ввел ртуть в кожу трупа с целью изучения топографии кожных лимфатических путей. Лимфосцинтиграфию описали Шерман и Тер-Погоссян (Sherman, Ter-Pogossian) в 1953 году, подтвердив гипотезу Саппи о том, что отток лимфы из органа имеет упорядоченный характер и его можно предсказать. Определение СЛУ как анатомически постоянно расположенного первого ЛУ на пути лимфатического оттока от органа впервые было дано Gould et al., в 1960 г. Gould со своими коллегами опубликовал работу, посвященную исследованию сторожевых лимфоузлов при опухолях околоушной железы. Они доказали, что лимфатический узел в месте слияния передней и задней лицевых вен является сигнальным в отношении распространения этих опухолей в лимфоузлы шеи.

Однако первые практические исследования были проведены R.M. Cabanas (1970), который сформулировал концепцию исследования сторожевого лимфоузла. На основании проведенного исследования он показал, что первый лимфатический узел, расположенный по ходу путей лимфооттока от опухоли, может содержать метастатические клетки. В исследование были включены 46 больных раком полового члена с размером опухоли T2 и выше. Всем пациентам проводилась непрякая контрастная лимфангиография, путем введения препарата непосредственно в мягкие ткани, затем он изучал данные лимфангиограмм, описания лимфаденэктомий и/или результаты патоморфологического

исследования. Анатомически сторожевой лимфоузел является частью лимфатической системы на уровне нижней поверхностной эпигастральной вены, теоретически наличие метастазов далее этого лимфатического узла при отсутствии его поражения маловероятно [54]. В 15 случаях выявлено метастатическое поражение сторожевого лимфатического узла, что потребовало выполнения лимфаденэктомии. У 12 из 15 больных в остальных лимфатических узлах метастазов не обнаружено. Также было показано, что лимфоотток в подвздошные лимфоузлы осуществляется только через сторожевой узел. Таким образом, подвздошные лимфоузлы не могут содержать метастатические клетки при отсутствии метастазов в сторожевом лимфатическом узле [54]. Основываясь на своих находках, Cabanas рекомендовал выполнение двусторонней биопсии сторожевых лимфоузлов, при наличии в них метастатических клеток, рекомендовалась подвздошно-паховая лимфаденэктомия.

В 1971 году Плентл и Фридман (Plentl, Friedman) описали типичные пути лимфооттока при раке шейки матки (РШМ). Тридцать лет спустя эту информацию используют для лимфографии и биопсии СЛУ. Пациенткам с данным диагнозом традиционно выполняется радикальная гистерэктомия и тазовая лимфаденэктомия. Из 16 000 новых случаев РШМ в США лимфогенные метастазы выявляются только у 20%.

Следующим этапом в отработке методики биопсии сторожевого лимфатического узла стала работа D. Morton и A.E. Giuliano (1990), которые представили первые результаты клинического исследования контрастного метода у больных раком молочной железы, в котором для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов применяли красители Patent blue V, Isosulfan blue (он же Lymphazurin), и Methylene blue. При контрастно-визуальном способе перитуморально вводится специальная краска, например 1% раствор изосульфанового синего, в объеме 5 мл. Не допускается введение красителя непосредственно в опухоль, из-за высоко риска окклюзии лимфатических сосудов в этой зоне, что приведет к получению ложно-отрицательного результата. Происходит прокрашивание сторожевых лимфоузлов, которые могут быть

визуализированы во время хирургической операции. Было установлено, что «сторожевые» лимфоузлы окрашиваются через 10–60 мин после введения препарата по периметру опухоли, что делало возможным использовать предложенный метод непосредственно перед операцией. В это исследование были включены 174 пациентки, страдавшие раком молочной железы, у 114 из них (65,5%) было выявлено поражение сторожевого лимфатического узла, а у 42 наблюдалось только изолированное его поражение.

Первое сообщение о биопсии СЛУ при раке шейки матки появилось в марте 2000 года и было основано на наблюдении только 3 пациенток [3]. Синий изосульфат вводили в боковые своды шейки трансвагинально перед гистерэктомией и СЛУ идентифицировали по его окрашиванию во время операции. У всех трех пациенток СЛУ содержал метастазы, тогда как статус остальных узлов был отрицательным. Следующее исследование было проведено в Юго-западном медицинском центре штата Техас у 21 пациентки с РШМ. При интрацервикальном введении синего изосульфата СЛУ удалось идентифицировать у 60% женщин. Исследователи пришли к выводу, что СЛУ позволяет точно предсказать статус лимфатического коллектора, однако основным препятствием на пути рутинного клинического использования методики является невозможность идентифицировать СЛУ у 40% пациенток [53, 84]. Как и в случае с раком молочной железы и меланомой, применение дополнительных методов лимфографии может улучшить эффективность биопсии сторожевых лимфатических узлов [5, 41].

В качестве замены изосульфатового синего был предложен метиленовый синий. Однако для него так и не было проведено ни одного проспективного исследования с целью оценки доли ложноотрицательных результатов [42, 52, 90]. Этот факт в совокупности с наличием весьма выраженных побочных эффектов (боли, эритемы и некроза кожи в месте инъекции, отека легких и выраженных реакций со стороны ЦНС на фоне приема препаратов, влияющих на серотониновую систему головного мозга) так и не позволил метиленовому синему занять существенные позиции в качестве красителя для выявления СЛУ [42].

Показатели эффективности метода определения СЛУ с использованием красителей весьма разнообразны и зависят от множества факторов, таких как выбор красителя, уровень владения методикой, размеры опухоли, стадия заболевания, возраст пациентов и т.д. (таблица 3).

Таблица 3 – Виды красителей

Красители и их характеристики	Patent blue V E-131 (угольный деготь)	Isosulfan blue (Lymphazurin)	Methylene blue
Использование в настоящее время	Запрещен в большинстве стран Евросоюза	Используется в настоящее время	Запрещен для использования в диагностических целях
Цвет окрашивания	Синий, голубой, фиолетовый	Синий	Синий, темно-зеленый, ярко голубой
Аллергогенность	Очень высокая (крапивница анафилаксия, отек Квинке)	Высокая (местные реакции, крапивница, редко – отек Квинке)	Высокая (местные реакции, крапивница, редко – отек Квинке)
Побочные эффекты	Аллергические реакции, желудочно-кишечные расстройства	Аллергические реакции Тахикардия	Некроз мягких тканей Аллергические реакции
Противопоказания	Бронхиальная астма Противопоказан при реакции на аспирин	Бронхиальная астма Беременность Кормление грудью	Бронхиальная астма Беременность Кормление грудью

Продолжение таблицы 3

Красители и их характеристики	Patent blue V E-131 (угольный деготь)	Isosulfan blue (Lymphazurin)	Methylene blue
Применение	Пищевой краситель, косметическая и бытовая промышленность, диагностические медицинские процедуры	Диагностические медицинские процедуры (исключительно лимфотропный препарат)	Окрашивание бактериальных препаратов, окрашивание тканей (хлопка, шерсти, шелка), антисептик (для инкубирования икры рыб), антидот при отравлении цианидами, угарным газом и сероводородом, диагностические медицинские процедуры (в н.в. запрещен)

Следующим этапом в развитии методов исследования сторожевых лимфатических узлов явились исследования J.C. Alex et al., которые предложили использовать вместо красителя радиоактивный лимфотропный коллоид, способный проникать сквозь стенки лимфатических капилляров. При этом диагностика лимфатических узлов осуществлялась при помощи стационарного гамма-томографа, а их интраоперационный поиск проводился при помощи портативного гамма-сканера. Преимуществом метода является то, что можно определять расположение сторожевых лимфатических узлов непосредственно через кожу, при этом идентификация сторожевого лимфатического узла осуществляется по степени накопления в нем РФП, определяемого гамма-счетчиком, а при разрезе тканей можно в любой момент контролировать локализацию узла и направление разреза при помощи портативного гамма-

сканера, что стало толчком для развития методики радионуклидной визуализации СЛУ [113, 147]. Исследователи отметили значительные преимущества радиоактивного маркера: меньшая продолжительность процедуры, возможность ее проведения хирургами с минимальным опытом работы в этой области и меньшая инвазивность по сравнению с использованием только синего красителя. Со временем обе методики детекции сторожевых лимфатических узлов были объединены и усовершенствованы, вследствие чего частота ложно-отрицательных результатов уменьшилась до уровня, позволившего внедрить метод в других медицинских центрах [52].

Следующим большим шагом в выявление сторожевых лимфатических узлов было применение принципов лимфографии при меланоме у пациенток с раком молочной железы в Онкологическом центре Джона Вейна (John Wayne Cancer Center). Их успех привел к революции в лечении пациентов с солидными новообразованиями любой локализации, бросив вызов старой концепции прогностического и терапевтического значения традиционной лимфаденэктомии при злокачественных опухолях [83]. В 1998 году эта группа исследователей опубликовала результаты использования концепции сторожевого узла при опухолях пищеварительного тракта, щитовидной железы, гинекологических опухолях и плоскоклеточном раке головы и шеи. Сторожевой узел удалось выявить у 96% данных пациентов, что было стимулом для широкого применения метода в других центрах при различных опухолях [94]. Несмотря на технические отличия методики локализации узла при различных типах опухолей, общие принципы остаются неизменными [127]. Малоинвазивный способ биопсии сторожевого узла позволяет получить оптимальное количество ткани для гистологического исследования, что, в свою очередь, является источником новой и ценной информации для определения стадии и прогноза (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели частоты выявления, ложно-отрицательных результатов и частоты увеличения стадии при биопсии СЛУ при различных эпителиальных опухолях

Вид опухоли	Частота выявления СЛУ (%)	Частота ложно-отрицательных результатов (%)	Частота увеличения стадии (%) <sup>а</sup>
Рак молочной железы	90–95	0–5	5–15
Меланома	95–100	0–5	12
Рак ободочной кишки	70–99	4–60	10–18
Рак вульвы	78–86	0	НД
Рак шейки матки	60–93	0	НД
Опухоли головы и шеи	78–100	0–1,5	НД
Рак желудка	99	1,3	НД
Рак легких	47–82	0–5	22–29 <sup>б</sup>

*Примечание:* НД — нет данных; «а» – процент пациентов, у которых исследование СЛУ приводит к увеличению стадии заболевания, чего бы не случилось при использовании традиционных методов определения стадии; «б» – пациенты, имеющие метастазы в лимфатические узлы средостения, выявленные при лимфографии.

Изотоп-ассоциированный метод включает в себя два способа определения «сторожевого» лимфатического узла: обнаружение на коже места проекции сигнального лимфоузла (hot spot) и интраоперационное обнаружение сигнального лимфоузла с помощью ручного гамма-сканера [14, 52].

Для выполнения непрямой обзорной радиоизотопной лимфосцинтиграфии радиофармпрепарат вводится парацервикально по 0,1 мл в 4 точки вокруг

опухоли, соответственно 13, 16, 19 и 22 часа условного циферблата, отступая от видимых границ опухоли на 5–10 мм, который избирательно проникает в лимфатические капилляры, достигает лимфатических узлов и накапливается в них. Оценка состояния регионарных лимфатических коллекторов и поиск «сторожевых» лимфатических узлов проводятся посредством обзорной сцинтиграфии, с использованием стандартной томографической гамма-камеры, до операции спустя 18 ч после введения радиофармпрепарата [21, 35].

Для интраоперационного поиска используется портативный гамма-сканер, обладающий возможностью контактного определения уровней радиоактивности искомых лимфоузлов. Сканер снабжен встроенным коллиматором, позволяющим с большой точностью локализовать источник фотонного излучения и получать достоверную информацию о распределении радиофармпрепарата в тканях и органах пациента [14, 36]. При этом «сторожевым» считается тот лимфатический узел, радиоактивность которого превышает радиоактивность прочих лимфатических узлов более чем в 3 раза. При проведении радионуклидных исследований особое внимание уделяется выбору радиофармпрепарата (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика РФП

Препарат и его характеристики	Наноцис <sup>®</sup> Nanocis <sup>®</sup> ( <sup>99m</sup> Tc-коллоид сульфида рения)	Наноколл <sup>®</sup> Nanocoll <sup>®</sup> ( <sup>99m</sup> Tc-человеческий сывороточный альбумин)	<sup>99m</sup> Tc-серный коллоид
Способ введения	в/в, п/к, внутрикожно, перитуморально – для визуализации лимфатической системы, per os – для исследования ЖКТ	в/в, п/к, внутрикожно, перитуморально для визуализации лимфатической системы	в/в, п/к – для визуализации лимфатической системы, per os для исследования ЖКТ
Размер частиц	3–15 нм	50–80 нм	40–1000 нм

Продолжение таблицы 5

Препарат и его характеристики	Наноцис <sup>R</sup> Nanocis <sup>R</sup> ( <sup>99m</sup> Tc-коллоид сульфида рения)	Наноколл <sup>R</sup> Nanocolл <sup>R</sup> ( <sup>99m</sup> Tc-человеческий сывороточный альбумин)	<sup>99m</sup> Tc-серный коллоид
Время от введения до лимфосцинтиграфии	Достигает л/у через 10–15 мин, выводится до 24 ч	Достигает л/у через 10–15 мин, выводится до 24 ч	Достигает л/у через 2–18 ч, выводится до 24 ч
Активность препарата в 0,5 мл готового раствора	18,5–185 МБк (0,4–5 мКи)	60 МБк (1,2 мКи)	12–37 МБк (0,3–1 мКи)
Состав	Коллоидный сульфид рения, меченный Технецием 99	Человеческий сывороточный альбумин, меченный Технецием 99	Коллоид серы, меченный Технецием 99
Показания	Непрямая радионуклидная лимфография, гастроэзофагеальная скintiграфия	Непрямая радионуклидная лимфография	Непрямая радионуклидная лимфография, гастроэзофагеальная скintiграфия, радионуклидная остеография
Противопоказания	Гипертермия, острый гепатит, беременность, период лактации (в течение 24 ч после введения препарата)	Беременность, период лактации (в течение 24 ч после введения препарата)	Беременность, период лактации (в течение 24 ч после введения препарата), малярия

## Продолжение таблицы 5

Препарат и его характеристики	Наноцис <sup>®</sup> Nanocis <sup>®</sup> ( <sup>99m</sup> Tc-коллоид сульфида рения)	Наноколл <sup>®</sup> Nanocoll <sup>®</sup> ( <sup>99m</sup> Tc-человеческий сывороточный альбумин)	<sup>99m</sup> Tc-серный коллоид
Побочные эффекты	Аллергические реакции, отёк легких, лихорадка, гипотензия, кожные реакции в месте введения, эпилептические припадки	Аллергические реакции, отёк легких, лихорадка, гипотензия, кожные реакции в месте введения, эпилептические припадки	Аллергические реакции, отёк легких, лихорадка, гипотензия, кожные реакции в месте введения, эпилептические припадки

<sup>99m</sup>Tc-серный коллоид имеет размер частиц от 40 до 1000 нм, что обуславливает медленную миграцию от места введения и затрудняет выполнение динамической лимфосцинтиграфии, в то время как Nanocis<sup>®</sup> и Nanocoll<sup>®</sup> являются более предпочтительными, так как достигают сторожевых лимфатических узлов в течение 10–15 мин у 97% больных и сохраняются в них на протяжении 24 ч, не распространяясь далее [35, 36, 113].

Радиофармпрепарат Лимфосик для выявления лимфатических узлов в раковых опухолях, был одобрен 24 ноября 2014 года в Европе. Фармакологическая компания Navidea Biopharmaceuticals Inc. получила от Европейской комиссии регистрационное удостоверение для его инъекционного применения. Лимфосик разработан для визуализации и интраоперационного определения сигнальных лимфатических узлов у пациентов, страдающих раком молочной железы, меланомой или локализованной плоскоклеточной карциномой полости рта. Также данный РФП может применяться для визуализации сторожевых лимфатических узлов у пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки [147].

В США Лимфосик утвержден для определения месторасположения сторожевых лимфоузлов у пациентов с солидными опухолями, которым предстоит операция по удалению лимфатических коллекторов [79, 94]. Кроме того, этот диагностический агент предназначен для использования при биопсии сигнального лимфоузла с применением ручного гамма-радиометра у пациентов, страдающих плоскоклеточной карциномой полости рта, раком молочной железы или меланомой [147].

Первые сообщения о эффективности применении Лимфосика появились в 2016 году. Исследование Janet Pollard et al. (USA, 2016) было посвящено сравнению диагностической эффективности двух радиофармпрепаратов – отфильтрованной  $^{99m}\text{Tc}$ -коллоидной серы и  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept (Лимфосик). В исследование было включено 63 больных с меланомой различных локализаций. В результате данного исследования было установлено, что разработанный радиофармпрепарат (Лимфосик) превосходит  $^{99m}\text{Tc}$ -коллоидную серу лишь по скорости миграции из места введения до сторожевых лимфатических узлов, однако процент аккумуляции Лимфосика в сторожевых узлах уступает  $^{99m}\text{Tc}$ -коллоидной сере и составлял 1,5% и 3,5% соответственно, количество выявленных СЛУ сопоставимо. В результате исследования авторами был сделан вывод, что разработанный радиофармпрепарат не превосходит в диагностической эффективности  $^{99m}\text{Tc}$ -коллоидную серу.

Применение радионуклидных методов визуализации сторожевых лимфатических узлов получило большое распространение при хирургическом лечении рака молочной железы и меланомы кожи [5, 55, 79, 90, 94]. Данный метод входит в стандарты хирургического лечения данных локализаций опухолевого процесса во многих странах Европы. Результаты применения данного метода описываются в многочисленных публикациях отечественных и зарубежных авторов.

В настоящее время для идентификации сторожевых лимфатических узлов радионуклидный метод используют как самостоятельно, так и в сочетании с красителем. Продолжаются споры о том, какой метод лучше. В настоящее время

большинство исследователей полагают, что контрастно-визуальный и изотоп-ассоциированный методы дополняют друг друга, и обнаружение СЛУ является более успешным при комбинации методов [52, 53, 90].

Таким образом, при сравнении предложенных методик можно отметить, что использование радиофармпрепарата эффективнее (88,5%) по сравнению с использованием синего красителя (83,9%). Оптимальным является сочетанное использование обеих методик, при этом вероятность обнаружения лимфатических «сторожевых» узлов значительно возрастает (91,4%) [90].

В настоящее время проводится ряд исследований, посвященных изучению СЛУ при гинекологическом раке [43, 61, 71, 87]. В 2008 г. были опубликованы результаты европейского многоцентрового исследования, проведенного Национальным институтом рака г. Париж, посвященного изучению прогностической значимости и особенностей анатомического распределения СЛУ при раке шейки матки. Идентификация СЛУ проводилась комбинированным способом (технеций + синий изосульфат) с последующим полным удалением тазовых и парааортальных лимфоузлов. Положительная детекция СЛУ составила 96,1%, из них у 5,5% больных выявлены метастазы в СЛУ, при этом ни у одной пациентки не было выявлено метастатического поражения лимфоузлов без поражения СЛУ. Кроме того, выявлены следующие особенности анатомического распределения СЛУ: 83,5% – наружные подвздошные артерии, 13,6% – общие подвздошные и 2,7% – в параметральной клетчатке [52].

Согласно результатам исследования Plentl et al., СЛУ в ряде случаев находятся в параметральной клетчатке достаточно близко к шейке матки, что значительно затрудняет их детекцию во время операции. Но максимальное количество СЛУ было выявлено в запирающей ямке (50,4%), на наружной подвздошной артерии – 31,4%, на внутренней подвздошной артерии – 15,2%, на общей подвздошной артерии – 6%, в 2 случаях – в области кардинальных связок. Односторонние СЛУ выявлены в 52,9%, что можно объяснить вероятным односторонним лимфатическим дренажем малого таза.

Аналогичные результаты получены в исследовании L. Helpman et al. (Sunnybrook Health Sciences Center, Toronto), где СЛУ выявлены в 85% случаев, при этом метастатические поражения непосредственно СЛУ составили 10%, случаев метастатического поражения лимфатических узлов минуя «сторожевые», не выявлено. Чувствительность метода составила 92%. Согласно ряду сообщений чувствительность определения СЛУ варьирует от 71% до 100%, специфичность – 100%, а диагностическая точность – от 75 до 100%.

Следующим шагом в развитии методики биопсии СЛУ является разработка японских хирургов. Использование зеленой флюоресценции индоцианина (ICG) является модификацией метода с использованием красителя, в котором обнаружение сторожевых лимфоузлов облегчается флюоресцентной навигацией. Индоцианин флюоресцирует в близкой области инфракрасного спектра в диапазоне от 700 до 900 нм, который называется «оптическим окном» [47, 66]. Свет такой длины волны глубоко проникает в ткани, не поглощаясь гемоглобином или водой, что и нашло клиническое применение. Однако применительно к живым тканям рассеивание света становится серьезной проблемой. Возбуждение флюоресценции и излучение ослабляются за счет рассеивания при проходе через ткани [128, 155].

Большой интерес представляет исследование Elizabeth L. Jewell, Juan Juan Huang et al., в котором для обнаружения сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях тела и шейки матки был использован индоцианин зеленый. В исследование было включено 227 больных раком тела и шейки матки. Сторожевые лимфатические узлы при использовании данного метода были выявлены в 216 случаях (95%), билатеральные СЛУ – 179 случаях (79%). Однако данный метод является дорогостоящим, и в настоящее время его исследование продолжается [84, 87, 152].

Инновационным способом определения СЛУ является магнитный метод, основанный на применении в качестве маркера препарата, содержащего оксид железа, поиск которого осуществляется с помощью интраоперационного магнита [90]. Процедура исследования аналогична другим методикам [59]. После введения

препарат распространяется по афферентным лимфатическим путям и накапливается в сторожевом лимфоузле. Картирование происходит за счет наличия у раствора магнитных свойств, которые улавливаются детектором и позволяют с высокой точностью выявить места интенсивного накопления препарата. Данный метод не требует наличия специальной радиоизотопной лаборатории, а также занимает меньше времени и исключает фактор лучевой нагрузки на пациента. Исследование может быть проведено самим хирургом непосредственно в операционной в течение примерно 20 мин. В настоящее время проводится многоцентровое исследование, направленное на изучение эффективности данной методики. По предварительным результатам (декабрь 2013 года) в исследование включено 160 пациенток с клинически интактными регионарными лимфоузлами, у которых было проведено 170 процедур определения СЛУ. Чувствительность метода составила 95%, что сопоставимо с результатом в группе с использованием радионуклидного метода – 94,4% [90, 96].

В настоящее время на первый план вышли более широкие проблемы оценки терапевтической роли биопсии СЛУ и метастазов, которые невозможно было бы выявить при помощи традиционных методик [13, 18, 19]. Положительным моментом для всех локализаций является уникальная возможность получить при такой биопсии небольшую массу материала с высоким прогностическим значением [5, 79, 87]. Концепция СЛУ особенно ценна в тех случаях, когда статус лимфатических узлов является наиболее важным фактором в выборе тактики лечения: органосохраняющее либо адъювантное лечение, однако терапевтический эффект полной лимфаденэктомии не ясен [68, 79, 82].

#### **1.4 Использование $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида для выявления сторожевых лимфатических узлов**

В настоящее время в Российской Федерации для выявления сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях различной локализации применяется  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид, который производится

в России и использовался длительное время для сканирования печени и селезенки. Он представляет собой коллоид с размером частиц менее 200 нм, обладающий высокой тропностью к лимфатической ткани [5, 21]. Одним из первых в нашей стране  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид для выявления сторожевых лимфатических узлов применил П.В. Криворотько в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Данная методика была опробована на 33 больных раком молочной железы. Сторожевые лимфоузлы были выявлены у 27 (81,8%) из них. СЛУ не были обнаружены у 6 женщин, поражение регионарных лимфоузлов было выявлено лишь у одной пациентки.

Первоначально данный радиофармпрепарат активно применялся для визуализации сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы и раке простаты [90]. В 2009 году было опубликовано исследование Eftekhari M., посвященное выявлению СЛУ при раке молочной железы, в которое были включены 43 женщины. В исследовании сравнивалась диагностическая эффективность  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида и метиленового синего. В результате было доказано, что диагностическая точность и эффективность превышают таковые при использовании синего красителя и составляют 90,9% и 84,6% соответственно.

В августе 2016 года Ramin Sadeghi из Центра ядерной медицины Ирана опубликовал данные исследования, посвященного визуализации сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы. В исследовании описывается случай, когда после инъекции  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида у пациентки с раком молочной железы не удалось визуализировать сторожевой лимфоузел. Данный случай был объяснен массивной лимфо-васкулярной инвазией. Тогда авторы предложили произвести повторную инъекцию РФП данной пациентке, после чего удалось визуализировать СЛУ в подмышечной зоне. Авторы считают повторную инъекцию радиофармпрепарата безопасной и рекомендуют ее в случаях, когда не удалось выявить СЛУ после первой инъекции.

В 2005 году было опубликовано исследование Lucas B. Silva (Бразилия), в которое вошли 56 пациенток с рака шейки матки I–II стадии. У всех пациенток

для визуализации сторожевых лимфатических узлов использовался  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид. Выполнялся комплекс скintiграфических и радиометрических исследований. Один или несколько лимфатических узлов были выявлены у 52 пациенток (92,8%). Были определены топографические особенности локализации сторожевых лимфатических узлов.

В 2010 году Ogawa и Kobayashi (Япония) провели большое исследование по выявлению сторожевых лимфатических узлов у больных раком шейки матки. В исследование вошли 82 женщины с раком шейки матки Ia–IIb стадии. Всем пациенткам было проведено оперативное лечение в объеме гистерэктомии или трахелэктомии в зависимости от состояния сторожевых лимфатических узлов. Радиоактивный  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид вводился всем пациенткам в подслизистое пространство шейки матки за сутки до операции. Через 18 ч после введения коллоида проводилось скintiграфическое исследование с помощью гамма-камеры, во время операции СЛУ выявлялись с помощью переносного гамма-зонда. Сторожевые лимфатические узлы были выявлены у 72 пациенток из 82. Уровень обнаружения составил 88%, удалось визуализировать в общей сложности 157 СЛУ.

Ogawa и Kobayashi рекомендовали использование процедуры выявления СЛУ с помощью  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида у пациенток с начальными стадиями рака шейки матки, которым планируется проведение радикальной трахелэктомии.

Xue-lian Du и Xiu-gui Sheng в 2011 году опубликовали исследование, в котором описывался практический опыт определения сторожевых лимфатических узлов у 68 пациенток. Всем пациенткам планировалось проведение радикальной трахелэктомии. В результате проведенного исследования СЛУ были выявлены в 94,1% случаев (64 пациентки). У восьми пациенток были обнаружены метастазы в сторожевые лимфатические узлы (11,8%). Шестидесяти пациенткам была выполнена ПАТ. Чувствительность и специфичность выявления сторожевых лимфатических узлов составили 100%, ложноотрицательных результатов получено не было.

Анализ описанных исследований свидетельствует о высоких показателях диагностической эффективности применения  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида и о важности применения процедуры определения сторожевых лимфатических узлов у пациенток с начальными стадиями рака шейки матки [5, 18, 35, 36, 41, 113, 154].

### **1.5 Использование $^{99m}\text{Tc}\text{-Al}_2\text{O}_3$ для выявления сторожевых лимфатических узлов**

Определяющим фактором в выборе индикатора для выявления сторожевых лимфатических узлов является размер радиоактивных частиц. Коллоид с размером частиц менее 50 нм может накапливаться не только в СЛУ, но и последующих узлах. Частицы более 100 нм медленно мигрируют с места инъекции. Оптимальным для выявления СЛУ был признан коллоид с размером частиц от 50 до 80 нм [4, 35].

В настоящее время все известные нанокolloидные препараты изготавливаются на основе соединений, образующих устойчивые гидрозоли. При этом в качестве исходных соединений для их получения часто выбираются органические субстанции различного строения, сложность синтеза которых во многом предопределяет высокую их стоимость. Другая часть таких РФП представляет собой неорганические комплексы  $^{99m}\text{Tc}$  с сульфидами рения и сурьмы, которые также получают по достаточно сложным технологиям, что препятствует их широкому применению в практической медицине [18, 35, 21].

В нашей стране для выявления сторожевых лимфатических узлов используется  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид. Основным недостатком этого РФП является низкий уровень аккумуляции в СЛУ (1,5–2% от введенной дозы) и перераспределение в лимфатические узлы 2-го и 3-го порядков, что снижает специфичность исследования [5, 41, 113].

Учитывая отсутствие зарегистрированных в Российской Федерации препаратов для визуализации СЛУ, в Томском НИИ онкологии и Томском

политехническом университете в рамках проекта № 16.N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием- $^{99m}$  гамма-оксида алюминия» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу») был разработан оригинальный РФП на основе меченного технецием- $^{99m}$  гамма-оксида алюминия ( $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ) [8, 28].

Проведенные нами исследования показали, что устойчивые коллоидные соединения могут быть получены более простым способом – путем проведения адсорбции восстановленного  $^{99m}\text{Tc}$  на  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . При этом величина адсорбции радионуклида на поверхности оксида превышает 80% [58]. Основными предпосылками для использования наноразмерных порошков  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  в качестве «носителя» метки  $^{99m}\text{Tc}$  являются его более низкая токсичность по сравнению с соединениями рения и сурьмы, хорошие адсорбционные свойства, доступность и низкая стоимость. Особенностью указанного соединения является органическое покрытие наночастиц. Во время прохождения по лимфатическим путям наночастицы теряют органическое покрытие, прочно фиксируясь в СЛУ без перераспределения в организме [137].

Для приготовления лиофилизата в стерильный флакон вместимостью 10 мл наливали 1 мл раствора нанокolloида, 0,01 мл раствора дихлорида олова с концентрацией 7 мг/мл, 0,1 мл раствора аскорбиновой кислоты с концентрацией 10 мг/мл и 0,075–0,1 мл 10%-го раствора желатина. Содержимое флаконов замораживали при температуре жидкого азота и помещали в камеру сублиматора. Лиофильную сушку проводили при заданных параметрах лиофилизатора в течение 24 ч, с последующим досушиванием в течение 4,5 ч при +15 °С. При выбранных условиях синтеза образуется в основном нанокolloид  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  с требуемым размером частиц – от 50 до 100 нм. Размеры наночастиц определяли при помощи установки NANOFOX (SYMPATEC GMBH). Кроме того, для экспрессного определения количественного соотношения в препарате частиц с различными размерами использовались мембранные фильтры с диаметром пор

от 25 до 220 нм [8, 139].

Для приготовления РФП в асептических условиях во флакон с реагентом с помощью шприца вводили 4 мл элюата из генератора технеция-99м общей активностью 1120–2000 МБк [28]. Содержимое флакона перемешивали встряхиванием до полного растворения лиофилизата и инкубировали при температуре 70–80°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры препарат отбирали из флакона с помощью шприца со стерилизующим фильтром (0,22 мкм).

Фармакокинетика разработанного РФП изучалась на белых крысах-самцах линии Вистар. Индикатор вводился подкожно в I межпальцевой промежуток правой передней конечности в дозе 30 МБк. Перед однократным подкожным введением РФП животных наркотизировали с помощью эфира. Объем вводимой дозы составлял 0,1 мл (объемная активность 300 МБк/мл). Через 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180 мин и 24 ч после инъекции животных декапитировали группами по 5 особей на каждый временной интервал. Извлеченные органы упаковывались во флаконы для взвешивания и прямой радиометрии. Эталон РФП и биопробы имели одинаковый объем (после взвешивания флаконы заполнялись до одинакового уровня дистиллированной водой) и геометрическую форму [8, 58]. При радиометрических исследованиях дифференциальный дискриминатор настраивали на фотопик 140 КэВ, при ширине окна 20%. По результатам радиометрии определяли также уровень аккумуляции РФП в аксиллярном лимфатическом узле и месте инъекции.

Содержание и участие в эксперименте животных осуществляли в соответствии с правилами, принятыми "Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях" (Страсбург, 1986).

Радиометрия органов крыс показала, что РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  после подкожной инъекции активно покидает место введения – через 1 ч в нем оставалось около 2/3 от введенной активности [137]. Через 24 ч в подкожном депо сохранялось около половины дозы. Покидая место инъекции, РФП накапливался в

аксиллярном лимфатическом узле – через 15 мин после введения средняя аккумуляция индикатора в нем составила 1,19%. К первому часу исследования среднее накопления РФП в лимфатическом узле достигло 8,6% и постепенно увеличивалось до 12% к 24-му ч наблюдения. Поступивший через грудной лимфатический проток в кровь РФП весьма активно захватывался почками и выводился с мочой. В почках уровень накопления индикатора возрастал от 2,090% через 10 мин после инъекции до 4,182% к 30-й мин и практически на этом уровне сохранялся до 24 ч исследования. В печени и селезенке величина аккумуляции РФП постепенно увеличивалась и достигала 1,790% и 2,180% соответственно к 24-му ч эксперимента [8, 28].

В онкологической практике место инъекции РФП нередко располагается в непосредственной близости со сторожевым лимфатическим узлом, что затрудняет его визуализацию [43, 47, 52, 106]. Учитывая этот факт, представляется важным оценить соотношение аккумуляции радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  в аксиллярном лимфатическом узле и в месте инъекции. В эксперименте этот показатель постепенно возрастал от 1,669 на 15-й мин до 26,104 через сутки после начала исследования (рисунок 1).

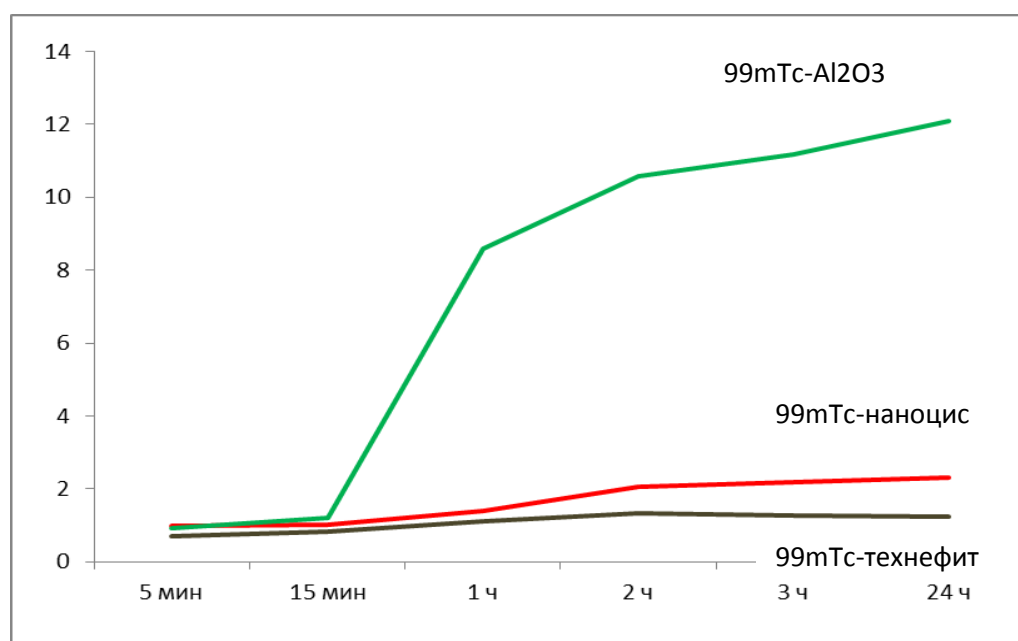


Рисунок 1 – Уровень аккумуляции РФП в сторожевом лимфатическом узле в зависимости от используемого препарата [28]

Таким образом, экспериментальное изучение фармакокинетики радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  показало, что исследуемый РФП может успешно использоваться для лимфосцинтиграфии и визуализации сторожевых узлов с 15-й мин и до 24 ч после его подкожного введения. Учитывая уровень радиационной защиты современных гамма-зондов, который превосходит 0,1%, указанные соотношения (1,5–6,5%) вполне приемлемы для эффективного интраоперационного выявления сторожевых лимфатических узлов с использованием исследуемого РФП [8, 28]. Следует отметить незначительное содержание РФП в сердце, легких и крови, где регистрировалось менее 1% от введенной радиоактивности. Разработанный нанокolloид в несколько раз активнее накапливается в лимфатических узлах по сравнению с импортным аналогом, и его практическое применение позволит улучшить интраоперационное выявление СЛУ [58, 137,].

Процедура выявления и биопсии СЛУ все более широко внедряется и используется в онкологической практике при различных локализациях опухолевого процесса [3, 4, 41, 43]. Это связано как с высокой прогностической значимостью состояния лимфоузлов, так и с необходимостью индивидуального подхода к определению объема хирургического вмешательства при злокачественных новообразованиях. При этом если при раке молочной железы и меланоме значимость радионуклидного выявления СЛУ хорошо изучена и во многих странах метод входит в медицинские стандарты лечения этих злокачественных новообразований, то при опухолях шейки матки данный метод требует проведения дополнительных научных изысканий [14, 36, 94, 106, 155].

Настоящее исследование направлено на поиск оптимального радиофармпрепарата для выявления СЛУ, отвечающего всем современным требованиям и обладающего высокими значениями чувствительности и специфичности, изучение особенностей лимфатического оттока и основных зон регионарного метастазирования опухоли при раке шейки матки и установление наиболее типичных локализаций сторожевых лимфатических узлов при данной патологии. Будет изучена эффективность метода выявления и биопсии

сторожевых лимфатических узлов с экспресс-морфологическим исследованием при раке шейки матки и внедрением ее в клиническую практику.

## Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика клинического материала

Для решения поставленных задач в исследование было включено 60 пациенток репродуктивного возраста ( $34,1 \pm 8,4$  года) с морфологически верифицированным диагнозом рака шейки матки, которые с 2010 по 2015 год проходили обследование и лечение в отделении онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. По результатам комплексного обследования у всех пациенток была определена  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадия рака шейки матки.

Пациенткам, включенным в исследование, было проведено хирургическое лечение со сцинтиграфической и интраоперационной визуализацией сторожевых лимфатических узлов. Все больные отвечали строгим критериям отбора.

Критерии включения больных:

1. Стадия рака шейки матки –  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ ;
2. Репродуктивный возраст;
3. Желание сохранить репродуктивную функцию;
4. Подписанное информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Стадия рака шейки матки – II–IV стадии;
2. Наличие тяжелой сопутствующей патологии, препятствующей наступлению и неосложненному течению беременности и родов;
3. Отказ от участия в исследовании.

Все пациентки были разделены на две группы. Основную группу ( $n=30$ ) составили пациентки, которым в период с 2014 по 2015 год было проведено хирургическое лечение рака шейки матки с детекцией сторожевых лимфатических узлов с помощью инновационного радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ . В этой группе пациенток средний возраст составил  $30,5 \pm 6,1$  года и варьировал в пределах от 22 до 44 лет.

Группу контроля (n=30) составили пациентки, которым с 2010 по 2013 год было проведено хирургическое лечение инвазивного рака шейки матки и которым для визуализации сторожевых лимфатических узлов вводился радиофармпрепарат  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Возрастной интервал в данной группе пациенток варьировал в пределах от 22 до 44 лет, при этом средний возраст составил  $34,5 \pm 8,6$  года (таблица 6).

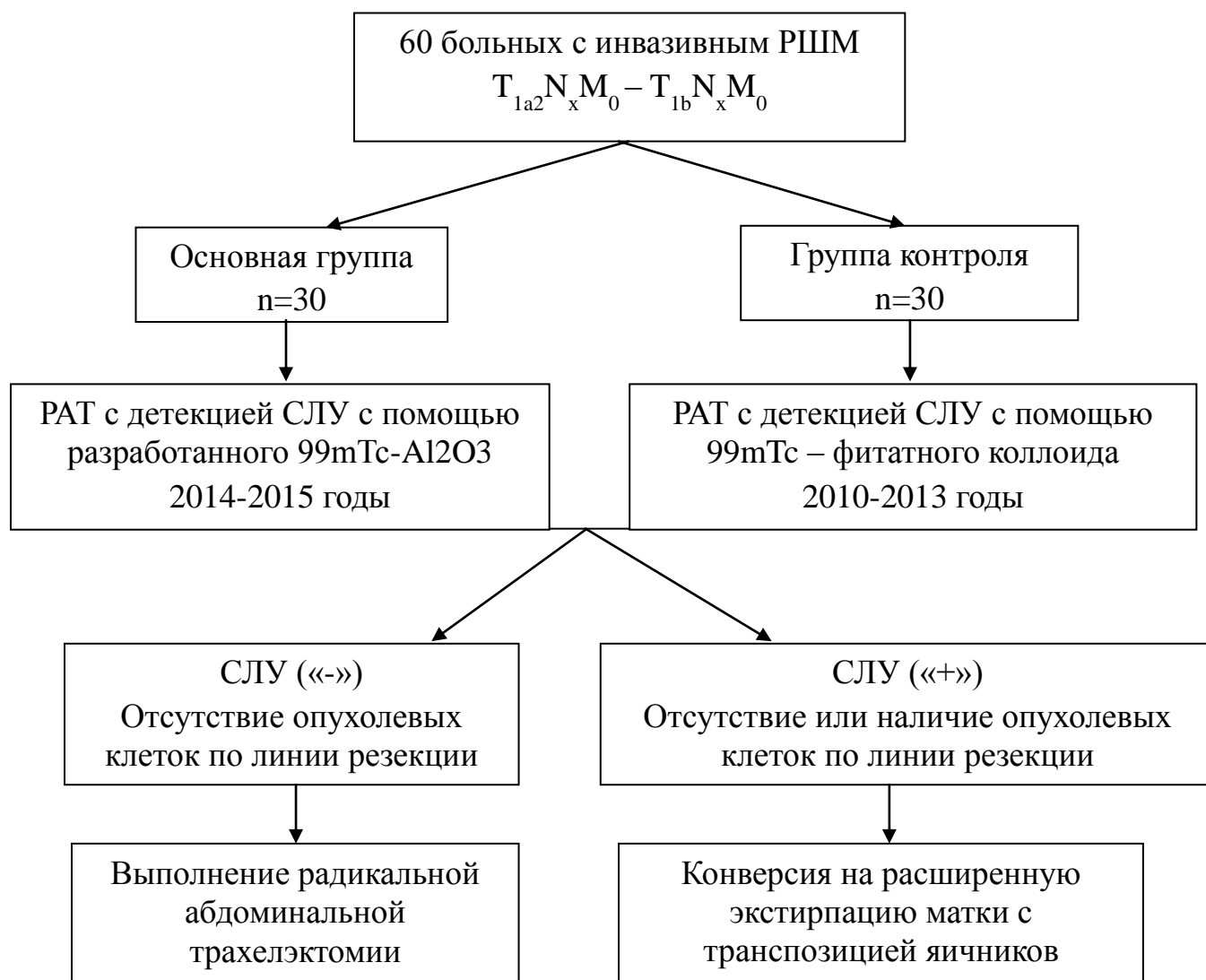


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Таблица 6 – Распределение больных по возрасту

Возраст	Основная группа		Группа контроля	
	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)
20–30 лет	10	16,7	6	10
30–40 лет	12	20	18	30
41–44 года	8	13,3	6	10
Всего	30	50	30	50

Комплексное клинико-инструментальное обследование и лечение пациенток проводили при тесном сотрудничестве отделений онкогинекологии, лучевой диагностики, патоморфологии и отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Обследование пациенток проводили по общепринятой схеме: при опросе анализировали жалобы больных, учитывали давность заболеваний шейки матки, возраст наступления менархе, сроки установления и ритма менструаций, наличие нарушений менструального цикла, число беременностей и родов, применение методов контрацепции. Уточняли перенесенные гинекологические заболевания, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), наличие вредных привычек. При общем осмотре уделяли внимание конституциональным особенностям пациенток. Производили сбор наследственного общего онкологического анамнеза и анамнеза по злокачественным заболеваниям органов репродуктивной системы,

в том числе по предраковым заболеваниям шейки матки у близких родственников и матерей обследуемых.

Гинекологический статус обследуемых женщин определялся на основании осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и шейки матки с помощью зеркал.

Всем пациенткам были проведены основные методы диагностики состояния шейки матки, включающие традиционный морфологический метод, его модификацию (жидкостный морфологический анализ); ВПЧ-тестирование и кольпоскопию; обследование на половые инфекции методом ПЦР; ИФА-методом определения HSP-60 IgGCh.trachomatis; онкопротеина p16ink4 $\alpha$ .

### **Морфологическое и иммуногистохимическое исследование**

Набор материала для морфологического исследования проводился при выполнении широкой конусовидной резекции шейки матки с отдельным диагностическим выскабливанием (РДВ) на диагностическом этапе и при исследовании операционного материала после проведения РАТ. Гистологические срезы готовились из парафиновых блоков по традиционной методике с окраской гематоксилин-эозином. При морфологическом исследовании злокачественного процесса в шейке матки оценивали гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, уточняли глубину инвазии опухоли, распространение процесса на цервикальный канал, оценивали состояние тазовых лимфатических узлов, а также состояние маточных труб и яичников.

Согласно данным, полученным при морфологическом исследовании биопсийного материала, в 88,3% случаев опухоль была представлена плоскоклеточным неороговевающим раком различной степени дифференцировки (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение больных по гистологическому типу опухоли

Морфологическая форма	Основная группа		Группа контроля	
	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)
Плоскоклет. неороговевающий рак	27	45	26	43,3
Аденокарцинома	3	5	4	6,7

Высокая степень дифференцировки опухоли доминировала и была установлена у 47 (78,3%) пациенток, умереннодифференцированные опухоли диагностированы у 11 (18,4%) больных и опухоли с низкой степенью дифференцировки были выявлены у 2 (3,3%) больных (рисунок 3).

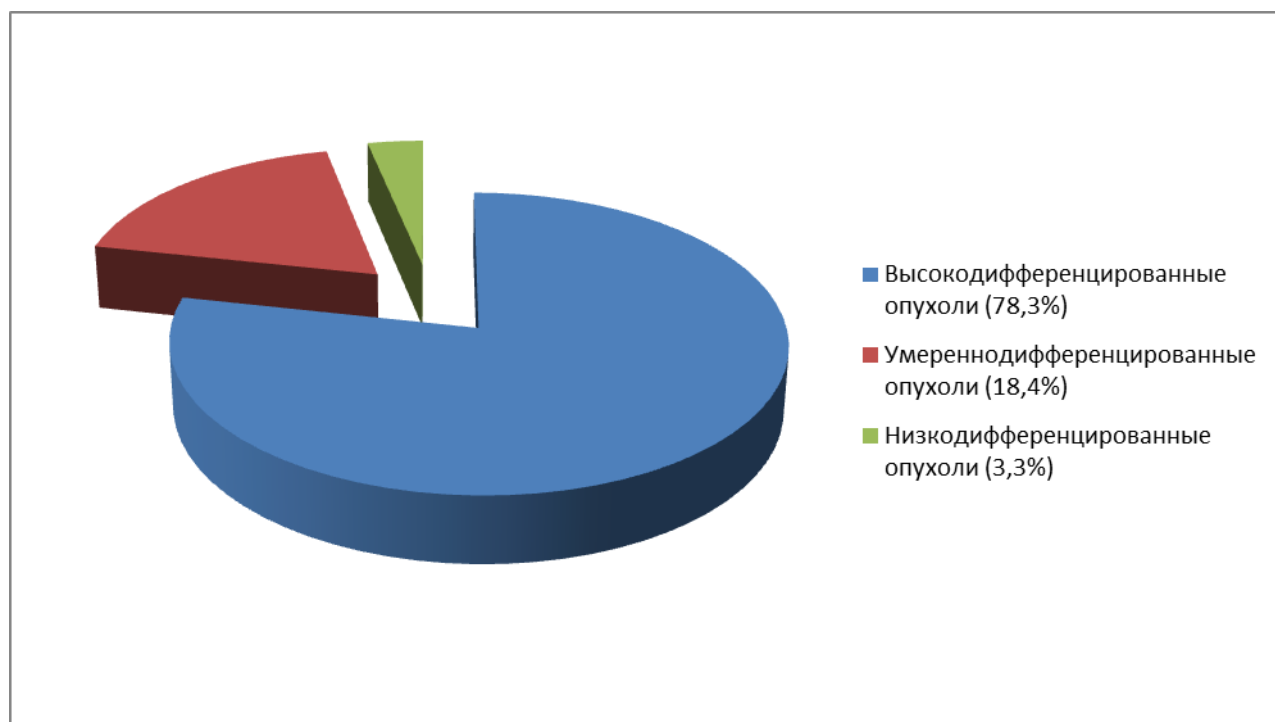


Рисунок 3 – Распределение пациенток по степени дифференцировки опухолей

Размеры опухоли до операции оценивали по результатам гинекологического исследования, кольпоскопии, цервикогистероскопии, а также УЗИ и МРТ (рисунок 4).

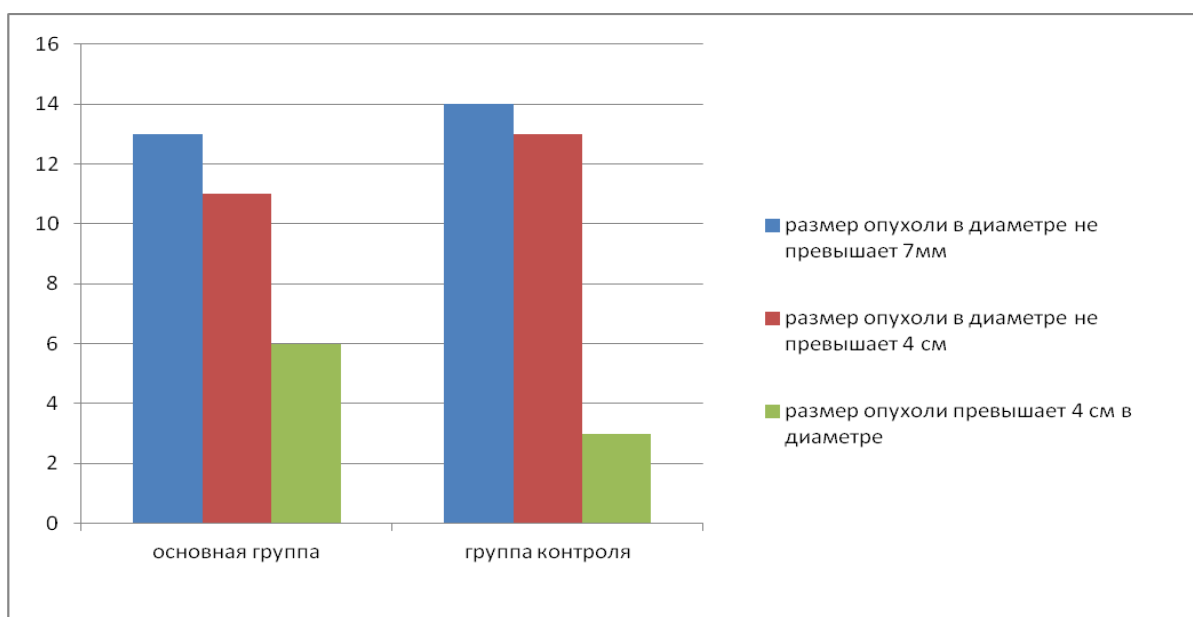


Рисунок 4 – Распределение пациенток по диаметру опухоли

Степень инвазии оценивалась по результатам исследования морфологического материала (таблица 8).

Таблица 8 – Распределение больных по стадиям

Стадия	Количество пациенток		Степень дифференцировки опухоли	
	Основная группа	Группа контроля	Основная группа	Группа контроля
$T_{1a2}N_0M_0$	13	14	G1 – 8 G2 – 5 G3 – 0	G1 – 11 G2 – 3 G3 – 0
$T_{1b1}N_0M_0$	11	13	G1 – 10 G2 – 1 G3 – 0	G1 – 12 G2 – 1 G3 – 0
$T_{1b2}N_0M_0$	6	3	G1 – 4 G2 – 1 G3 – 1	G1 – 2 G2 – 0 G3 – 1

Ультразвуковое исследование органов малого таза, забрюшинных лимфоузлов осуществляли с использованием ультразвукового аппарата СоникМед 90 (Esoate) с конвексными датчиками для трансабдоминальных исследований, имеющих частоту 3–5 МГц, и с трансвагинальными конвексными датчиками с частотой 5,0–6,5 МГц. В процессе исследования определяли расположение матки, шейки матки и яичников, их размеры. Особое внимание обращали на состояние эндометрия (М-эхо структуру, эхогенность и размеры шейки матки). Оценивались состояние и эхоструктура параметральной клетчатки и структура тазовых лимфатических узлов.

Всем пациенткам для определения степени распространенности процесса проводилась магнитно-резонансная томография с использованием томографа MagnetomEssenza (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5Т.

Всем пациенткам было проведено рентгенологическое исследование легких для исключения наличия отдаленных метастазов.

По завершении полного комплексного клинико-инструментального обследования всем пациентам проводилось органосохраняющее лечение в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии с определением СЛУ. В случае отсутствия метастатического поражения регионарных лимфоузлов и отсутствия опухолевых клеток по линии резекции выполнялся завершающий этап РАТ – наложение маточно-влагалищного анастомоза. При поражении регионарных ЛУ и/или наличии опухолевых клеток по линии резекции производили конверсию операции на расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников.

## **2.2 Методика проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и интраоперационной радиометрической индикации сторожевых лимфатических узлов с РФП $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом и $^{99m}\text{Tc}\text{-Al}_2\text{O}_3$**

При приготовлении радиофармацевтического препарата для использования в группе контроля применялся лиофилизат  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид (ООО

«Диамед», Российская Федерация). Препарат готовился согласно инструкции с соблюдением всех норм и правил радиационной безопасности. Для приготовления препарата использовалось 5 мл элюата  $^{99m}\text{Tc}$ , полученного в условиях лаборатории из генератора технеция-99м (ГТ-4К, АО НИФХИ им. Л.Я. Карпова, Россия).

Для приготовления радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  (основная группа) использовался лиофилизат, изготовленный в Томском политехническом университете. В асептических условиях во флакон с реагентом с помощью шприца вводили 4 мл элюата из генератора технеция-99м общей активностью 1000–1200 МБк. Содержимое флакона перемешивали встряхиванием до полного растворения лиофилизата и инкубировали при температуре 70–80°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры препарат отбирали из флакона с помощью шприца.

Всем пациенткам (n=60) за сутки до операции в подслизистое пространство шейки матки вводился радиоактивный лимфотропный РФП (группа контроля -  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид и  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  – основная группа) в общей дозе 80 МВк (0,4 мл). Инъекции РФП выполнялись в 4 точках, вокруг опухоли, соответственно 13, 16, 19, 22 часам условного циферблата, отступая 5–10 мм от видимого края опухоли по 20 МВк в каждой инъекции (рисунок 5).



Рисунок 5 – Места инъекции РФП в шейку матки пациенток

Всем больным выполнялось сцинтиграфическое исследование на гамма-камере (E.CAM 180, Siemens) через 18 ч после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) области таза. При исследовании пациентка находилась в положении «лежа на спине» (рисунок 6). На столе гамма-камеры пациентка располагалась таким образом, что в поле зрения детектора входили область таза вместе с местом введения радиофармпрепарата и брюшная полость. Исследование выполняли при настройке гамма-камеры на фотопик излучения (140 кэВ) при ширине энергетического окна 15%. При проведении исследования в режиме ОФЭКТ проводилась запись 16 проекций (каждая проекция по 30 сек) с использованием матрицы 64х64 пиксела без аппаратного увеличения. Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной компьютерной системы E.Soft фирмы “Siemens” (Германия) с получением трехмерного изображения брюшной полости, сагиттальных, поперечных и коронарных срезов. Оценка томографических сканов проводилась визуально.



Рисунок 6 – Положение пациентки при проведении ОФЭКТ области таза

Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда GammaFinder II® (США), путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. В таком случае он определяет наличие гамма-излучения и количественные его характеристики в тканях и органах. В данном режиме система издает звуковой сигнал, высота тона которого зависит от повышения или снижения интенсивности излучения. Сканер снабжен встроенным коллиматором, позволяющим с большой точностью локализовать источник излучения и получать достоверную информацию о распределении радиофармпрепарата в тканях и органах пациента (таблица 9).

Таблица 9 – Технические характеристики гамма-зонда GammaFinder II® (США)

Угол разрешения $^{99\text{mTc}}$ (140keV)	FWHM<42 град.
Разрешение $^{99\text{mTc}}$ (140 keV) Источник в 10 мм от окончания зонда	FWHM<14 мм
Вторичная защита $^{99\text{mTc}}$ (140 keV) Источник в контакте с зондом	>99,95%
Абсолютное разрешение $^{99\text{mTc}}$ (140 keV) Источник в 10 мм от окончания зонда	>10000cps / MBq
Порог $^{57}\text{Co}$ , $^{99\text{mTc}}$ , $^{123}\text{I}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{131}\text{I}$	10 KeV
Масса	210 гр
Срок службы батареи не менее	300ч

После начала исследования детектор начинает измерять скорость счета, которая отображается на дисплее, а также сигнализировать о ее изменении посредством звукового сигнала. В ходе исследования гамма-зонд перемещали со скоростью 1–2 см в секунду, при этом оценивали изменения показателя скорости счета по данным на дисплее и характеру звукового сигнала, двигаясь

в направлении увеличения интенсивности гамма-излучения для обнаружения «горячей точки» (рисунок 7).



Рисунок 7 – Переносной гамма-зонд GammaFinder II® (США)

Интраоперационное определение СЛУ проводилось оперирующим хирургом после вскрытия забрюшинного пространства (рисунок 8).

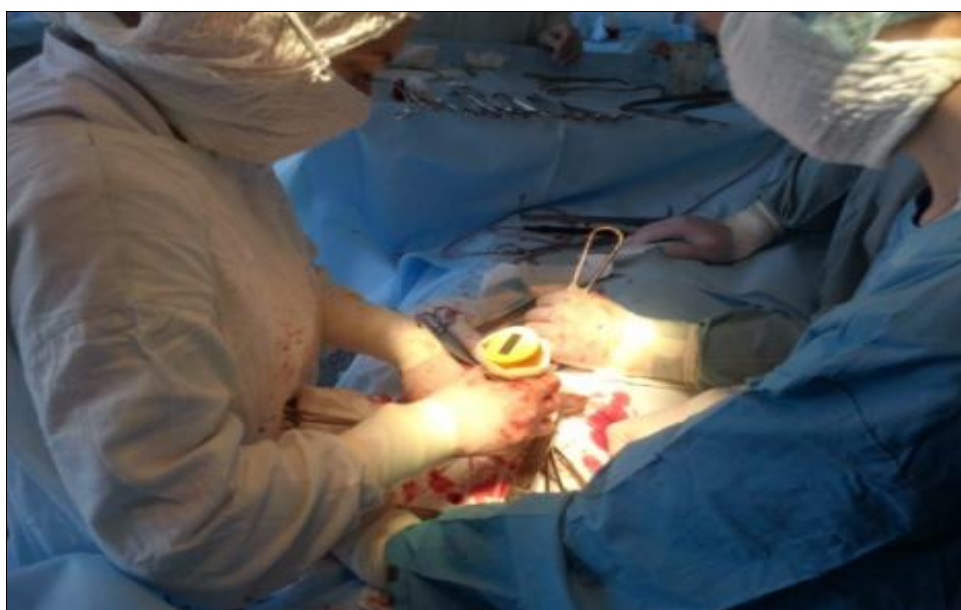


Рисунок 8 – Интраоперационное исследование сторожевых лимфатических узлов оперирующим хирургом

Сторожевой лимфатический узел маркировался и отдельно направлялся на экспресс-морфологическое исследование, в ходе которого лимфоузел разрезали скальпелем на параллельные пластины толщиной 2 мм, с поверхности срезов делали мазки-отпечатки (6–10 мазков-отпечатков на стекло, 4–6 стекол на один лимфоузел) и окрашивали «Набором для быстрого окрашивания мазков крови Лейкодиф 200» в течение 15 сек. Препараты просматривались с помощью микроскопа ZeissAxioScope. A1 (CarlZeiss, Германия) (рисунок 9).



Рисунок 9 – Удаление и маркировка выявленных сторожевых узлов

Далее проводилась подвздошно-тазовая лимфодиссекция в полном объеме, после выполнения которой материал повторно исследовался гамма-датчиком *ex vivo* для того, чтобы гарантировать, что был удален именно «сторожевой» лимфоузел. После этого выполнялось повторное сканирование всех областей, которые потенциально могут содержать сторожевые лимфоузлы, что позволяло гарантировать отсутствие других точек интенсивного накопления РФП (рисунок 10).



Рисунок 10 – Повторное исследование макропрепарата  
гамма-зондом GammaFinder II® (США)

«Сторожевым» лимфатическим узлом считался тот лимфоузел, радиоактивность которого как минимум втрое превышала радиоактивность лимфоузлов данного лимфатического коллектора.

### **Обработка данных и используемые показатели**

При обработке полученных данных применялся единый принцип визуальной и полуколичественной оценки. После проведения сцинтиграфического исследования в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии полученные данные подвергались анализу с помощью специализированного программного пакета E. Softфирмы "Siemens" (Германия). Получаемое трехмерное изображение области таза подвергалось автоматической реконструкции с получением сагиттальных, поперечных и коронарных срезов. Оценка томографических сканов производилась преимущественно визуально с расчетом полуколичественных показателей.

### **Качественный анализ**

При анализе томосцинтиграмм визуально оценивался характер накопления радиофармпрепарата в проекции места введения (шейка матки) и сторожевого лимфатического узла. Количество очагов гиперфиксации могло составлять от 1 до 3 (рисунок 11). Визуально оценивали:

- интенсивность и однородность накопления РФП;
- наличие и численность очагов гиперфиксации индикатора в проекции регионарных лимфатических узлов.

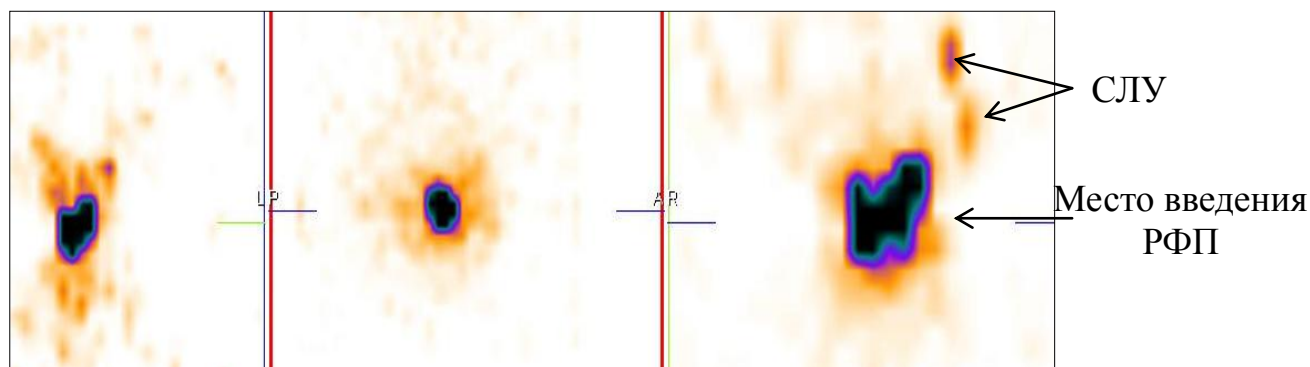


Рисунок 11 – ОФЭКТ пациентки с раком шейки матки (визуализация СЛУ)

### Полуколичественный анализ

После визуальной оценки томосцинтиграмм по представленной методике выполнялся расчет полуколичественных показателей (рисунок 12).

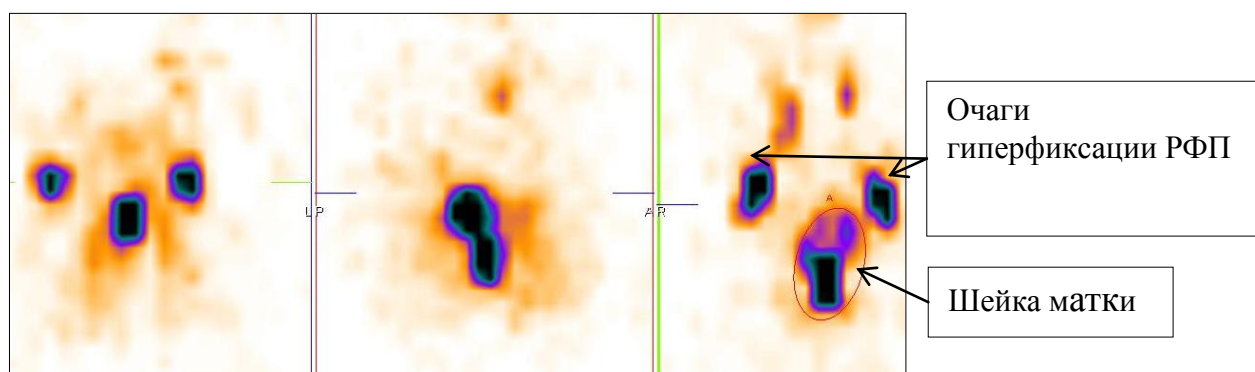


Рисунок 12 – Измерение показателей радиоактивности в проекции места введения (шейка матки) и в проекции очагов гиперфиксации РФП (сторожевые узлы)

Уровень аккумуляции РФП в проекции сторожевых лимфатических узлов рассчитывался по значению индекса:

- $\text{ОГ/ШМ}_{\text{max}}$  – очаг гиперфиксации/шейка матки по значению счета импульсов в зоне интереса (рисунок 12).

Границы очага гиперфиксации и места введения формировались по контрастному контуру наиболее интенсивной зоны. Отмаркированные зоны очага и места введения, за который принималась область шейки матки различались объемом и локализацией и маркировались с помощью компьютерной программы вручную.

В ряде случаев визуализировать сторожевые лимфоузлы не удавалось, при этом на сцинтиграммах определялись участки накопления РФП в точках его введения. Это объяснялось частичным замещением лимфоидной ткани опухолевыми массами и соответственно низким уровнем накопления РФП (рисунок 13).

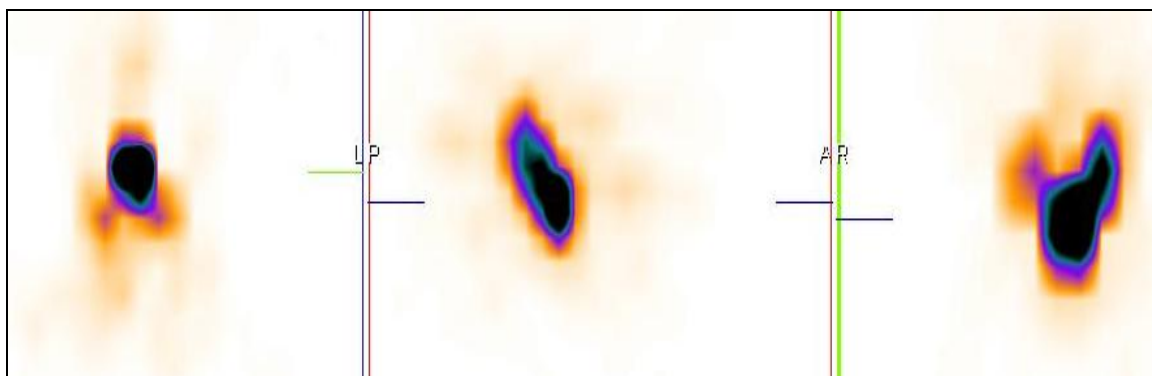


Рисунок 13 – СЛУ на сцинтиграммах не визуализируются

При анализе данных, полученных во время интраоперационного исследования СЛУ, оценивались лишь полуколичественные показатели. С помощью гамма-зонда проводилось измерение уровня радиоактивности в месте инъекции радиофармпрепарата и в местах локализации регионарных лимфатических узлов с обеих сторон. Уровень гамма-излучения в месте введения составлял от 1600 до 2100 cps (количество импульсов в секунду), в сторожевых лимфатических узлах этот показатель составил от 280 до 390 cps. С помощью полученных показателей высчитывался уровень аккумуляции радиофармпрепарата в сторожевом лимфатическом узле (рисунок 14).



а)



б)

Рисунок 14 – а) измерение уровня гамма-излучения в месте введения (шейка матки); б) измерение уровня гамма-излучения в проекции регионарных лимфатических коллекторов

–  $ОГ/ШМ_{max}$  – очаг гиперфиксации/шейка матки по значению счета импульсов в зоне интереса.

### 2.3 Статистическая обработка результатов

Все сведения о больных заносились в разработанную для этих целей базу данных Microsoft Excel.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладного программного пакета IBM SPSS statistics 20.0. Проводился описательный и сравнительный анализ.

Проверку на нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения ( $\bar{X}$ ), ошибки среднего значения ( $m$ ), а также расчет квартилей ( $Me$ ,  $Q1-Q3$ ) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по Z-критерию Манна – Уитни для не нормально

распределенных параметров, для сравнения зависимых данных использовался критерий Уилкоксона. Для сравнения распределения качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$ .

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

При определении диагностической эффективности метода в качестве референтного метода выступала прямая радиометрия макропрепарата. Диагностическая эффективность метода рассчитывалась по стандартным критериям: чувствительность, специфичность, точность, в соответствии с рекомендациями научной группы ВОЗ (Женева, 1992), по следующим формулам:

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

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

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

где ИП – истинно положительное решение, когда выявленные с помощью сцинтиграфических и/или интраоперационных радиометрических методик участки гиперфиксации радиофармпрепаратов соответствовали сторожевым лимфатическим узлам, выявленным на макропрепарате;

ЛО – ложноотрицательное решение, когда выявленные на макропрепарате СЛУ не визуализировались с помощью сцинтиграфических и/или интраоперационных радиометрических методик;

ЛП – ложноположительное решение, когда выявленные с помощью сцинтиграфических и/или интраоперационных радиометрических методик участки гиперфиксации радиофармпрепаратов не соответствовали сторожевым лимфатическим узлам, выявленным на макропрепарате;

ИО – истинно отрицательное решение, когда ни на макропрепарате, ни с помощью сцинтиграфических и/или интраоперационных радиометрических методик СЛУ не визуализировались.

Оценка 3-летней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости проводилась по формуле Каплана – Мейера:

$$S(t) = \prod_{j=1}^n \left[ \frac{(n-j)}{(n-j+1)} \right]^{j(t)}$$

Различия в выживаемости между пациентками с наличием или отсутствием поражения СЛУ определялись лог-ранговым методом.

## **Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **3.1 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом и $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$**

Несмотря на внедрение высокотехнологичной диагностической аппаратуры и стремительного развития методов лучевой диагностики, проблема оценки состояния регионарных лимфатических узлов и характера выявленных изменений все еще остается нерешенной [6, 16, 71]. Диагностировать микрометастазы возможно только морфологическими или молекулярно-биологическими методами, для которых необходима ткань опухоли, которую можно было бы исследовать под микроскопом [19]. Важной задачей является возможность выявления лимфатического узла, в котором в первую очередь реализуются метастатические клетки, и осуществления локального контроля над ним. Методы ядерной медицины, в свою очередь, являясь функциональными, отражают метаболические процессы, протекающие в живом организме, позволяя изучать их и определять индикаторы интенсивности метаболизма [30, 35, 21].

Широкое применение в клинической практике нашла концепция «сторожевых» лимфатических узлов, позволяющая локализовать лимфатический узел, в котором в первую очередь реализуются метастатические клетки и позволяющая взять материал для морфологического исследования [13, 14, 54, 55, 75].

Нерешенной остается проблема выбора оптимального радиофармпрепарата обладающего высокими диагностическими показателями для визуализации сторожевых лимфатических узлов у пациенток с инвазивным раком шейки матки.

$^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид успешно используется в Российской Федерации для выявления сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы

и меланоме кожи, в странах Европы и в Японии данный РФП применяется при определении СЛУ при раке шейки матки, где продемонстрировал свою высокую диагностическую эффективность [14, 21, 35]. Однако, данный РФП, не зарегистрирован в Российской Федерации для выявления сторожевых лимфатических узлов и имеет ряд недостатков. В связи с этим, мы поставили перед собой задачу впервые провести клинические испытания разработанного радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  и выявить его эффективность и возможность использования для визуализации сторожевых лимфатических узлов.

В данном разделе диссертационной работы была изучена диагностическая эффективность (чувствительность, специфичность, точность) однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом и  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  в визуализации сторожевых лимфатических узлов при инвазивном раке шейки матки у пациенток репродуктивного возраста. Данный анализ выполнялся в сравнительном аспекте.

### **Результаты ОФЭКТ с $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом**

Первой группе пациенток (группа контроля) для визуализации сторожевых лимфатических узлов за 18 ч до операции вводился радиофармпрепарат на основе  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида. Для выявления СЛУ проводился комплекс радиодиагностических исследований, включающий в себя: однофотонную эмиссионную компьютерную томографию области таза и прямую радиометрию удаленного макропрепарата.

При выполнении ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом нам удалось выявить место введения, соответствующее шейке матки, в 100% случаев. Было визуализировано 40 сторожевых лимфатических узлов у 26 (86,6%) пациенток. В большинстве случаев накопление индикатора в месте введения было представлено в виде достаточно контрастно очерченного очага различных размеров и формы, очаг имел четкие неровные контуры с высоким уровнем накопления радиофармпрепарата.

Сторожевой лимфатический узел на томосцинтиграммах визуализировался в виде очага гиперфиксации радиофармпрепарата. Очаг гиперфиксации имел нечеткие, неровные контуры, в некоторых случаях достаточно размытые границы.

Сторожевые лимфатические узлы, расположенные с одной стороны, были выявлены у шести человек (20%) (рисунок 15).

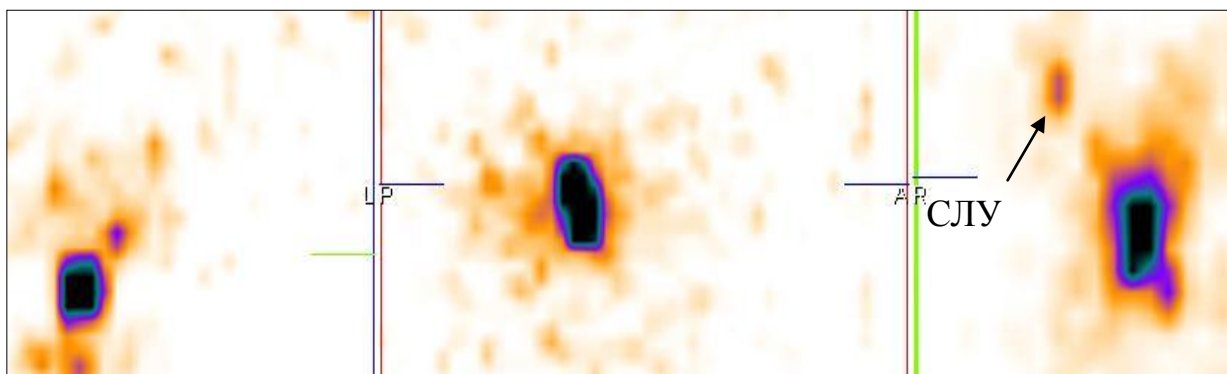


Рисунок 15 – ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -фитататным коллоидом. При реконструкции срезов визуализировался сторожевой лимфатический узел, расположенный в проекции наружных подвздошных лимфатических узлов справа

В десяти случаях (33,3%) сторожевые лимфатические узлы были расположены билатерально (рисунок 16).

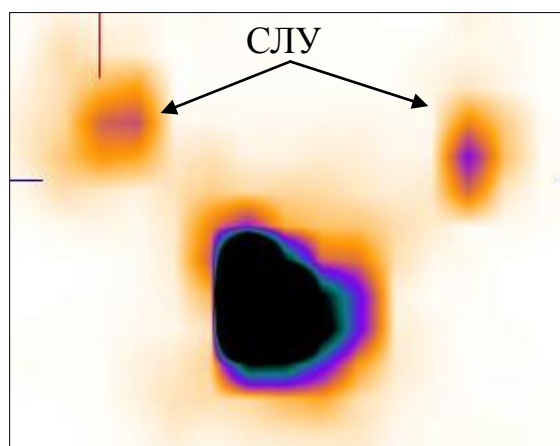


Рисунок 16 – Билатерально расположенные сторожевые лимфатические узлы в проекции внутренних подвздошных лимфатических узлов справа и слева

В четырех (13,3%) случаях по два сторожевых лимфатических узла было расположено с одной стороны (рисунок 17).

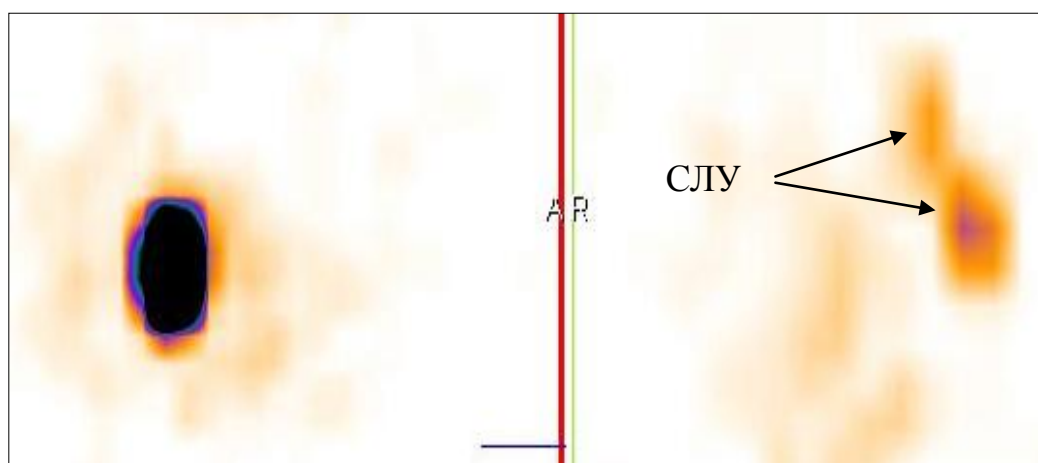


Рисунок 17 – При реконструкции срезов визуализировались сторожевые лимфатические узлы, расположенные в проекции внутренних и наружных подвздошных лимфатических узлов слева

В двух случаях (6,6%) было выявлено по 3 сторожевых лимфатических узла одновременно (рисунок 18).

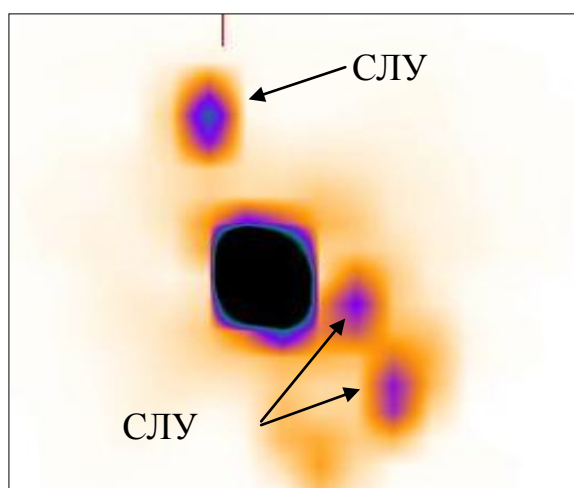


Рисунок 18 – При реконструкции срезов визуализировались СЛУ в проекции наружных подвздошных и запирательных лимфатических узлов

У четырех пациенток (13,3%) СЛУ визуализировать не удалось (рисунок 19).

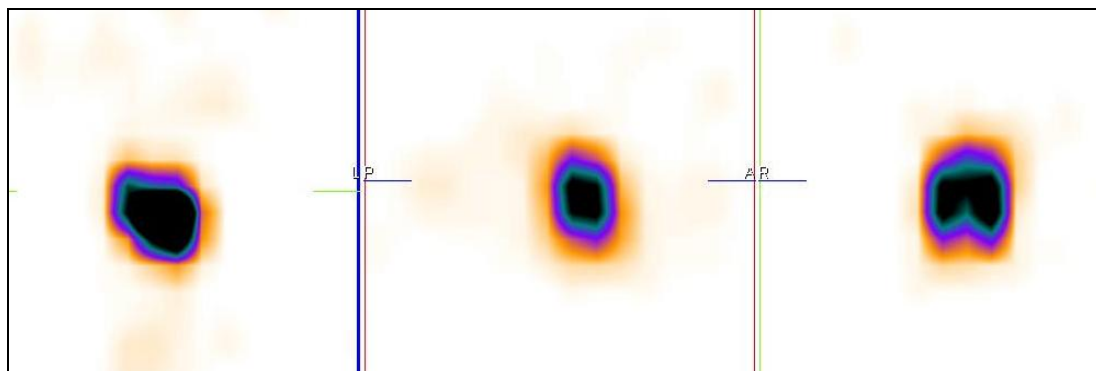


Рисунок 19 – При реконструкции срезов ОФЭКТ визуализируется место введения РФП, сторожевые лимфатические узлы не визуализируются

По данным однофотонной-эмиссионной компьютерной томографии с применением  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида удалось выявить особенности расположения сторожевых лимфатических узлов, представленные на рисунке 20.

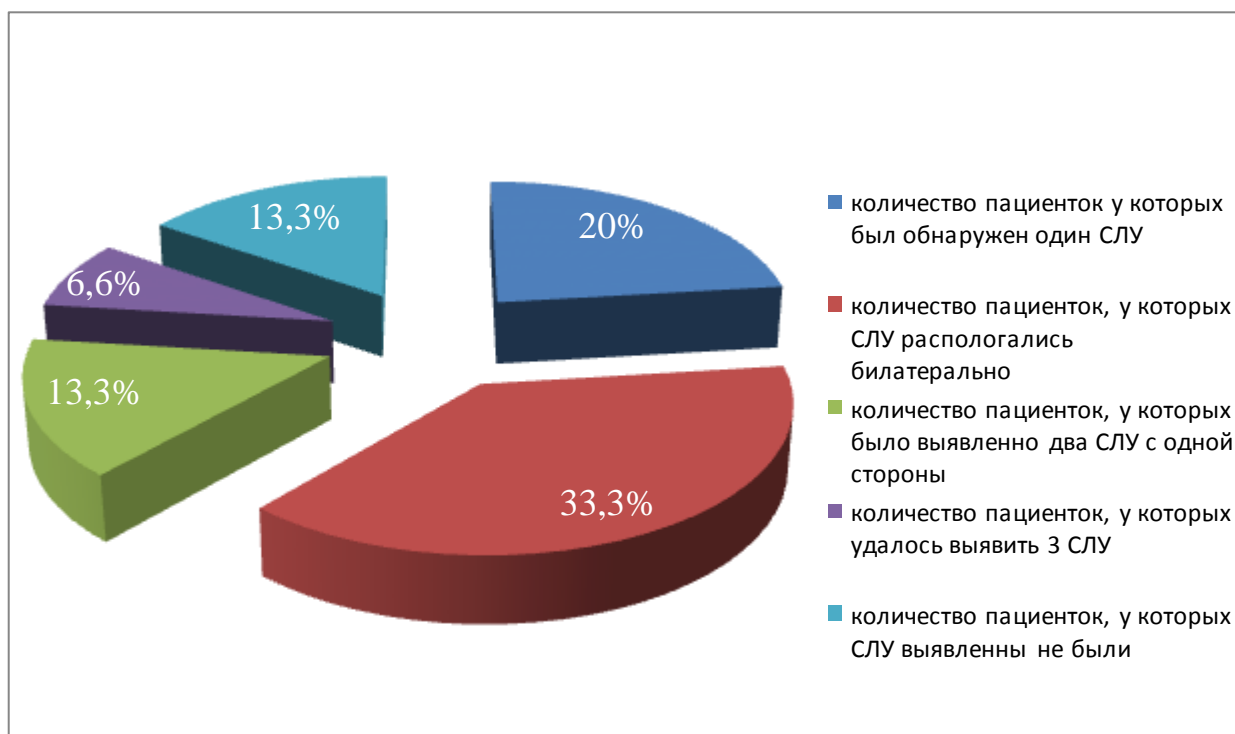


Рисунок 20 –Характер расположения СЛУ в группе пациенток с  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом

Уровень радиоактивности в месте введения радиофармпрепарата измерялся с помощью пакета программ рабочей платформы «Esoft» и составлял в среднем от 14000 до 18000 cps. Уровень радиоактивности в проекции расположения сторожевых лимфатических узлов составил от 180 до 420 cps.

При визуальной оценке томосцинтиграмм оценивалось место инъекции радиофармпрепарата – интенсивность уровня радиоактивности, однородность, четкость контуров, а также наличие очагов гиперфиксации РФП, которые соответствовали сторожевым узлам. Оценивалось анатомическое расположение СЛУ и измерялось расстояние между выявленными сторожевыми лимфатическими узлами и шейкой матки.

Расчет полуколичественных показателей выполнялся преимущественно на коронарных срезах по следующей формуле:

$$\text{Аккумуляция в СЛУ (\%)} = \frac{\text{Очаг гиперфиксации (CPS)}}{\text{Шейка матки (CPS)}} \times 100\%$$

Уровень аккумуляция РФП в проекции сторожевых лимфатических узлов по данным ОФЭКТ составил  $2 \pm 0,48\%$  и колебался от 1 до 3 %.

### Результаты ОФЭКТ с $^{99m}\text{Tc-A12O3}$

Второй группе пациенток (основная группа) для визуализации сторожевых лимфатических узлов вводился разработанный РФП на основе  $^{99m}\text{Tc-A12O3}$  в четыре точки вокруг опухоли.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография проводилась через 18 ч после введения РФП, поскольку по результатам доклинических исследований и изучения фармакокинетики разработанного радиофармпрепарата наиболее высокий уровень накопления радиоиндикатора в проекции сторожевых лимфатических узлов определялся именно в эти временные сроки.

При выполнении ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc-A12O3}$  нам удалось выявить место введения, соответствующее шейке матки, в 100% случаев, сторожевые лимфатические узлы были выявлены у 29 пациенток (96,6%).

Сторожевые лимфатические узлы, расположенные с одной стороны, удалось выявить в 12 случаях (40%) (рисунок 21).

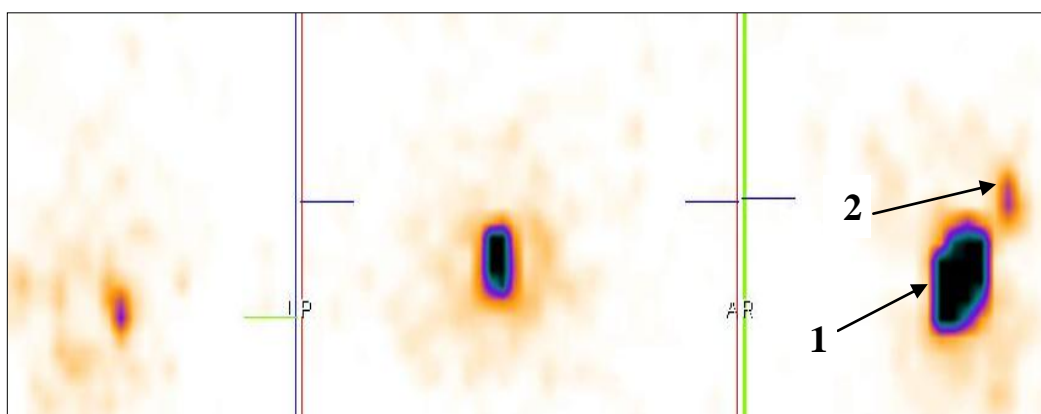


Рисунок 21 – Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с  $^{99m}\text{Tc-A12O3}$ : 1 – очаг гиперфиксации РФП в проекции шейки матки (место введения).  
2 – очаг гиперфиксации радиоиндикатора в проекции сторожевого лимфатического узла

В 11 (36,6%) случаях сторожевые лимфатические узлы располагались билатерально, т.е. с двух сторон одновременно (рисунок 22).

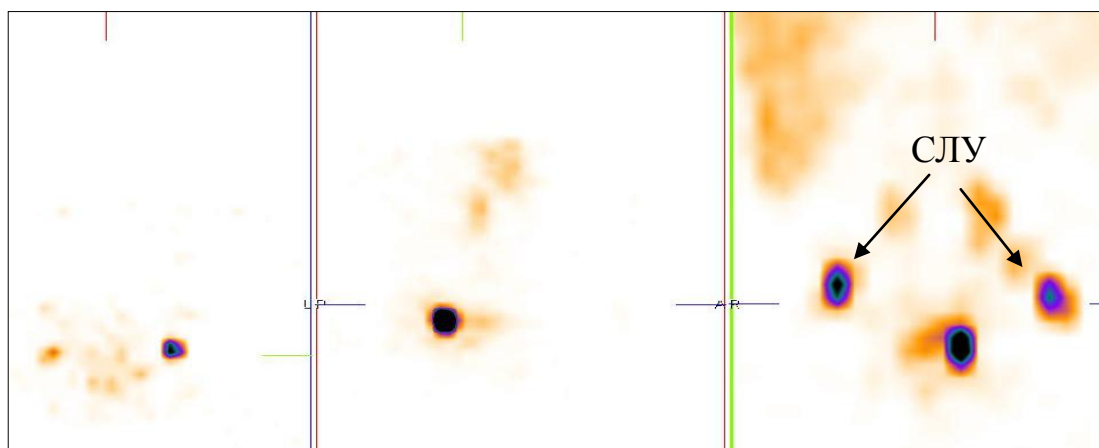


Рисунок 22 – Билатерально расположенные сторожевые лимфатические узлы

В 4 (13,3%) случаях с одной стороны располагалось два сторожевых лимфатических узла. При этом в сторожевом лимфатическом узле первого порядка уровень накопления радиоиндикатора превышал уровень радиоактивности сторожевого лимфатического узла второго порядка (рисунок 23).

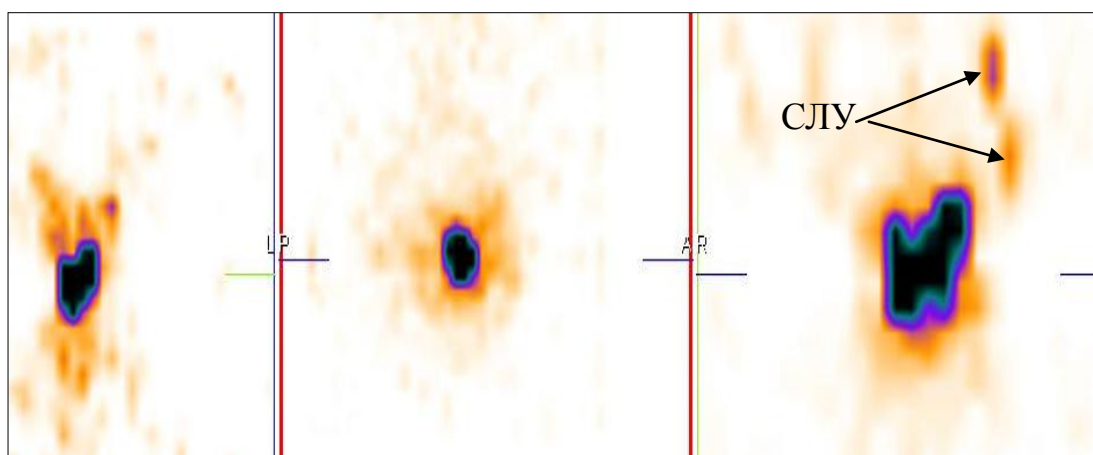


Рисунок 23 – При реконструкции срезов визуализировалось два лимфатических узла, расположенных в проекции внутренних подвздошных лимфатических узлов

В двух случаях (6,6%) удалось выявить одновременно три сторожевых лимфатических узла (рисунок 24).

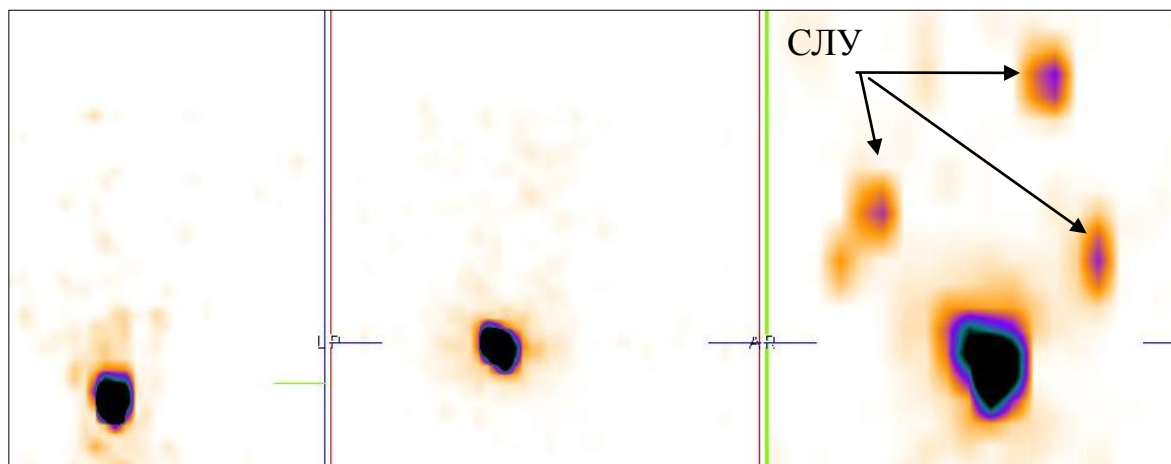


Рисунок 24 – Сторожевые лимфатические узлы, визуализированные при реконструкции срезов, расположенные в проекции внутренних подвздошных лимфатических узлов справа и слева и общих подвздошных узлов слева

У одной пациентки (3,3%) сторожевые узлы выявить не удалось. При последующем морфологическом исследовании у этой больной было обнаружено частичное замещение лимфоидной ткани опухолевыми массами.

Всего по результатам ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc-AI}_2\text{O}_3$  удалось выявить 48 сторожевых лимфатических узлов (рисунок 25).

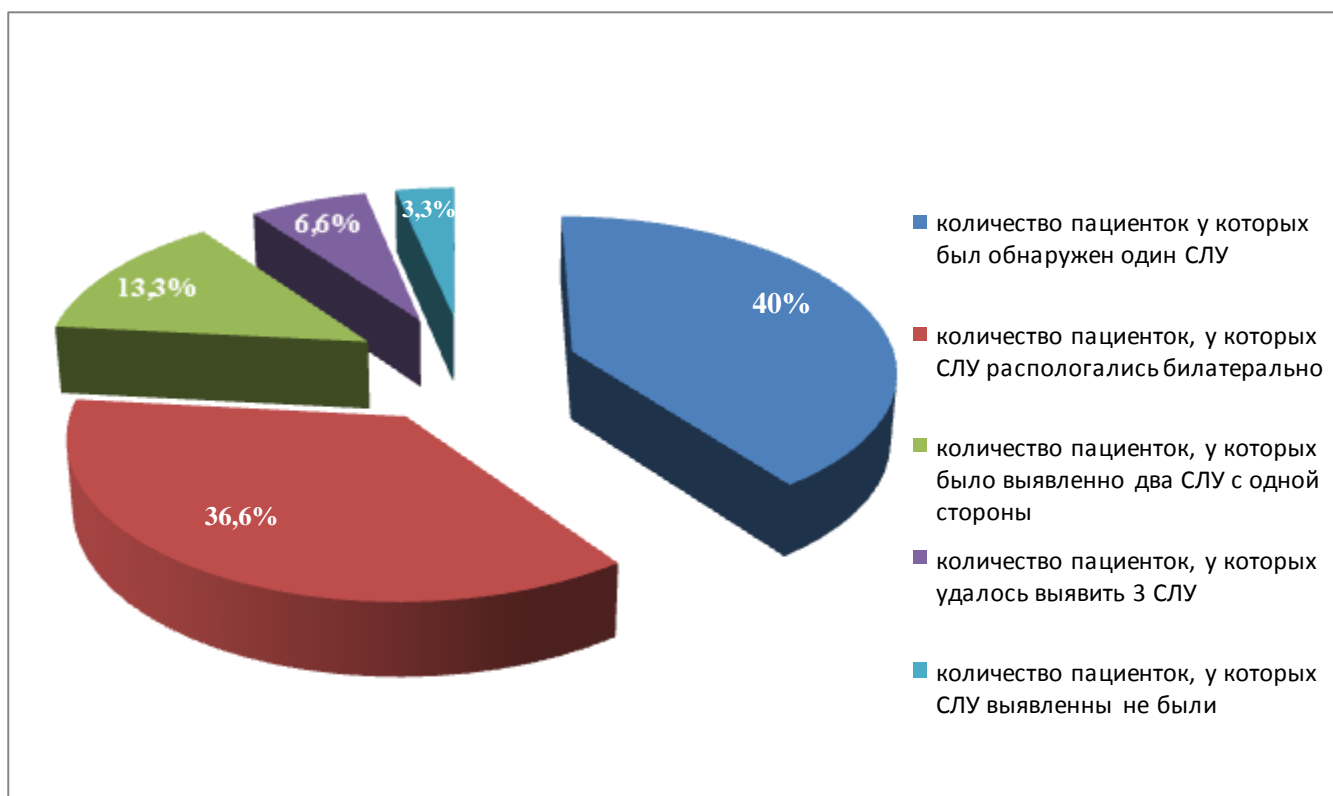


Рисунок 25 – Характер расположения СЛУ в группе пациенток с  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$

При реконструкции срезов и измерении уровня радиоактивности в месте введения радиофармпрепарата с помощью пакета программ рабочей платформы «Esoft» удалось выявить, что уровень радиоактивности в проекции шейки матки колебался в пределах от 13000 до 17000 cps. Данный показатель зависел от активности введенной дозы и от скорости покидания РФП места инъекции.

В то же время уровень радиоактивности в проекции очагов гиперфиксации, которым соответствовали сторожевые лимфатические узлы, колебался от 400 до 1200 cps и зависел от тех же параметров.

Уровень аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  в проекции сторожевых лимфатических узлов рассчитывался по той же формуле, что и в случае применения  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида.

По нашим расчетам, интенсивность накопления радиофармпрепарата в сторожевых лимфатических узлах составила  $6 \pm 1,5\%$  и колебалась от 5 до 7%, что указывает на высокую степень аккумуляции РФП в сторожевых узлах (рисунок 26).

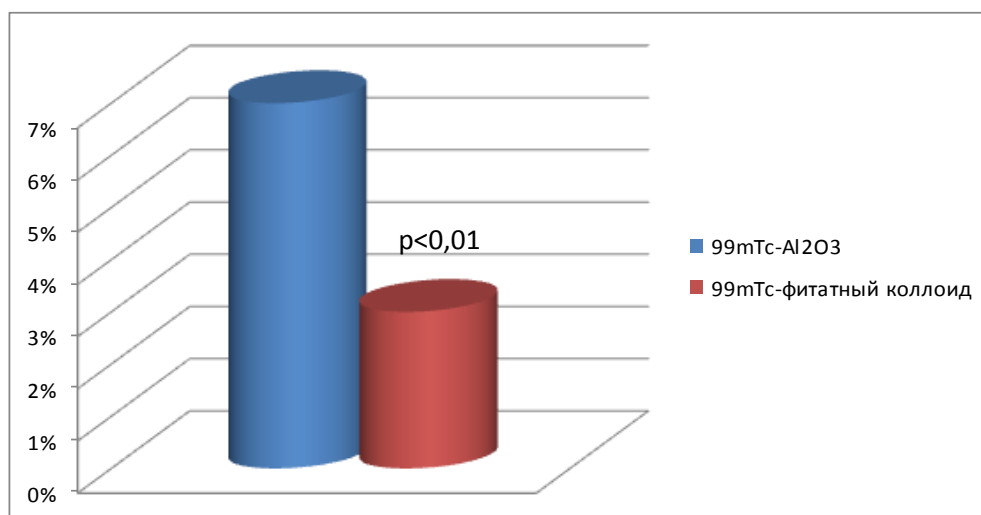


Рисунок 26 – Уровень аккумуляции используемых РФП в проекции сторожевых лимфатических узлов по данным ОФЭКТ

Расчет диагностических показателей применения <sup>99m</sup>Tc-фитатного коллоида и <sup>99m</sup>Tc-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> производился с учетом выявления СЛУ на морфологическом материале. В качестве референтного метода выступала прямая радиометрия макропрепарата (рисунок 27).

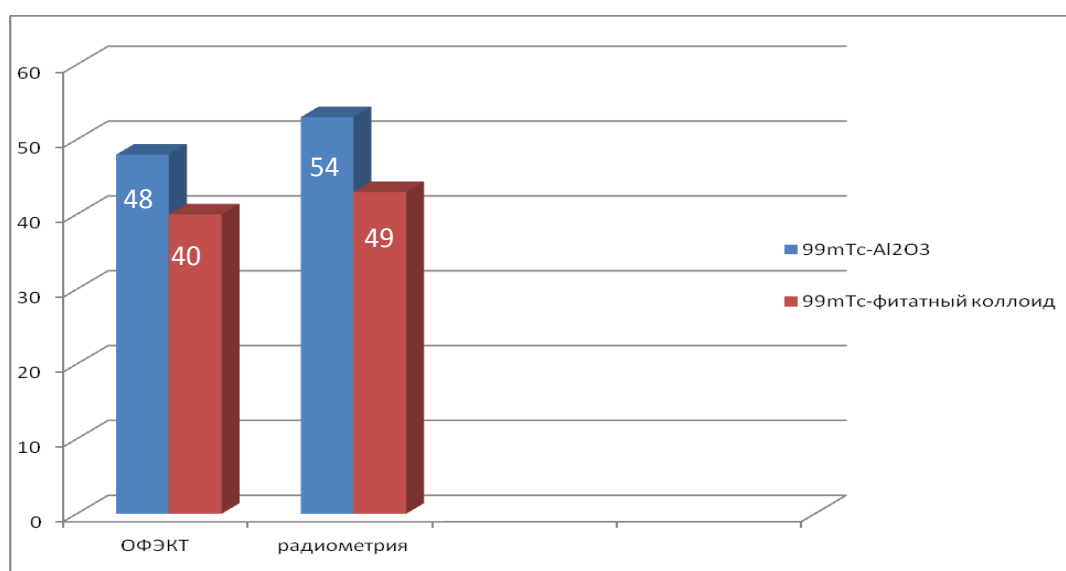


Рисунок 27 - Количество выявленных СЛУ по данным ОФЭКТ и прямой радиометрии при применении <sup>99m</sup>Tc-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и <sup>99m</sup>Tc-фитатного коллоида

### Расчет диагностических показателей ОФЭКТ

В группе контроля ( $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид) по данным ОФЭКТ было выявлено 40 СЛУ. По данным прямой радиометрии макропрепарата в указанной группе пациентов было выявлено 49 сторожевых лимфатических узлов. При последующем патоморфологическом исследовании макропрепарата было обнаружено 552 несторожевых лимфатических узлов.

В основной группе ( $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) по данным ОФЭКТ выявили 48 СЛУ, по данным прямой радиометрии 54 сторожевых лимфатических узла, при патоморфологическом исследовании удаленного макропрепарата было обнаружено 543 несторожевых лимфатических узла (таблица 10).

Таблица 10 - Количество лимфатических узлов для расчета диагностических показателей ОФЭКТ

Диагностические решения	$^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид	$^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$
Истинно положительные	40	48
Ложноотрицательные	9	6
Истинно отрицательные	552	543
Ложноположительные	0	0

*Расчет диагностических показателей по данным ОФЭКТ с применением  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида:*

Чувствительность:  $40/(40+9) \times 100\% = 81,6\%$ ;

Специфичность:  $552/(0+552) \times 100\% = 100\%$ ;

Точность:  $(40+552)/(40+552+0+9) \times 100\% = 98,5\%$ .

*Расчет диагностических показателей по данным ОФЭКТ с применением  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ :*

Чувствительность:  $48/(48+6) \times 100\% = 88,8\%$ ;

Специфичность:  $543/(0+543) \times 100\% = 100\%$ ;

Точность:  $(48+543)/(48+543+0+6) \times 100\% = 98,9\%$ .

При анализе результатов ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом чувствительность метода составила 81,6%, специфичность – 100%, точность – 98,5%.

Чувствительность ОФЭКТ с применением  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  составила 88,8%, специфичность – 100%, точность – 98,9%.

Таким образом показатели аккумуляции разработанного РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$   $6 \pm 1,5\%$  статистически значимо превосходят таковые при применении  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида  $2 \pm 0,48\%$ . Кроме того, радиофармпрепарат на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  при проведении ОФЭКТ позволяет выявлять сторожевые лимфатические узлы с чувствительностью 88,8%, в то время как показатели чувствительности применения  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида составляют 81,6% ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что по результатам проведенного исследования в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии мы сделали вывод о невозможности точной топической диагностики локализации сторожевых лимфатических узлов из-за отсутствия анатомических ориентиров при этом исследовании. Поэтому в ходе нашей работы для более точного определения локализации сторожевых лимфатических узлов мы проводили интраоперационное исследование СЛУ оперирующим хирургом, в ходе которого возможно с высокой точностью локализовать очаг повышенного накопления радиофармпрепарата в операционной ране.

### **3.2 Интраоперационная детекция сторожевых лимфатических узлов с $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом и $^{99m}\text{Tc}\text{-Al}_2\text{O}_3$**

#### **Результаты применения $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида**

В группе контроля (n=30) после вскрытия забрюшинного пространства и визуализации регионарных лимфатических узлов переносной гамма-зонд помещался в стерильную перчатку, и оперирующий хирург проводил измерение уровня радиоактивности в местах регионарного лимфатического оттока. После обнаружения сторожевых лимфатических узлов оперирующим хирургом данные лимфоузлы удаляли и отправляли на срочное морфологическое исследование, далее производилась подвздошно-тазовая лимфодиссекция в полном объеме.

После выполнения подвздошно-тазовой лимфодиссекции в полном объеме удаленный макропрепарат подвергали повторному исследованию с помощью гамма-зонда.

Измерение уровня радиоактивности проводилось в проекции шейки матки (место введения) и в проекции регионарных лимфатических коллекторов. Сторожевым узлом считался тот лимфоузел, радиоактивность которого как минимум втрое превышала радиоактивность лимфоузлов данного лимфатического коллектора. Проводился расчет уровня аккумуляции радиофармпрепарата в проекции выявленных сторожевых лимфатических узлов.

При интраоперационном исследовании уровень радиоактивности в месте введения составлял от 1200 до 1800 cps, в проекции СЛУ от 40 до 100 cps. В результате интраоперационной радиометрии удалось выявить 43 сторожевых лимфатических узла у 26 пациенток, у четырех пациенток СЛУ выявить не удалось. В двух случаях это было связано с частичным замещением лимфоидной ткани опухолевыми массами по результатам морфологического исследования и в двух случаях – с низкой степенью аккумуляции радиофармпрепарата в проекции сторожевых узлов. Даже в случаях частичного замещения лимфоидной ткани опухолевыми массами при прямой радиометрии макропрепарата определялся низкий уровень радиоактивности в проекции регионарных лимфатических узлов

(10-12 cps). Данные ЛУ по результатам прямой радиометрии считались сторожевыми и отправлялись на срочное морфологическое исследование. Таким образом, при радиометрии макропрепарата были выявлены 49 СЛУ. По данным интраоперационной радиометрической индикации и прямой радиометрии макропрепарата уровень аккумуляция  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида составил  $4 \pm 0,9\%$  и колебался от 3 до 5%.

По результатам морфологического исследования удалось выявить 7 случаев метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов, включая два случая, когда СЛУ удалось обнаружить только с помощью прямой радиометрии макропрепарата. Данным пациенткам была выполнена конверсия на расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников и последующими курсами химиолучевой терапии по радикальной программе. По результатам плановой гистологической проводки дополнительных случаев поражения СЛУ выявлено не было.

Во время радиометрии лимфатических коллекторов повышенный уровень радиоактивности обнаруживался в большинстве регионарных лимфатических узлов. Низкий уровень аккумуляции РФП в проекции сторожевых лимфатических узлов (3–5%), перераспределение  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида по лимфатическому коллектору создавали трудности в визуализации сторожевых лимфатических узлов. В частности, в случаях близкого расположения СЛУ к месту введения.

### **Результаты применения $^{99m}\text{Tc-AI}_2\text{O}_3$**

В основной группе (n=30) при проведении интраоперационной радиометрической индикации удалось выявить 53 сторожевых лимфатических узла у 29 (96,6%) пациенток. В одном случае СЛУ выявить не удалось, что объясняется замещением лимфоидной ткани опухолевыми массами.

После выполнения подвздошно-тазовой лимфодиссекции в полном объеме удаленный макропрепарат подвергали повторному исследованию с помощью гамма-зонда. В случаи, когда СЛУ выявлен не был, при прямой радиометрии макропрепарата в проекции регионарного лимфатического узла определялся

низкий уровень радиоактивности на уровне 10-15 cps, данный ЛУ был расценен как сторожевой, промаркирован и отправлен на срочное морфологическое исследование, по результатам которого, были получены данные за его поражение.

Таким образом, при радиометрии макропрепарата удалось обнаружить 54 сторожевых лимфатических узла. Уровень гамма-излучения в месте введения составлял от 1300 до 2000 cps (количество счетов в секунду), в сторожевых лимфатических узлах этот показатель составил от 280 до 390 cps, уровень аккумуляции РФП при проведении радиометрического исследования составлял  $21 \pm 5,2\%$  и колебался от 18 до 24% (рисунок 28). По результатам срочного морфологического исследования было выявлено 7 случаев метастатического поражения СЛУ, в том числе 1 случай, когда сторожевой узел был выявлен лишь с помощью прямой радиометрии макропрепарата.

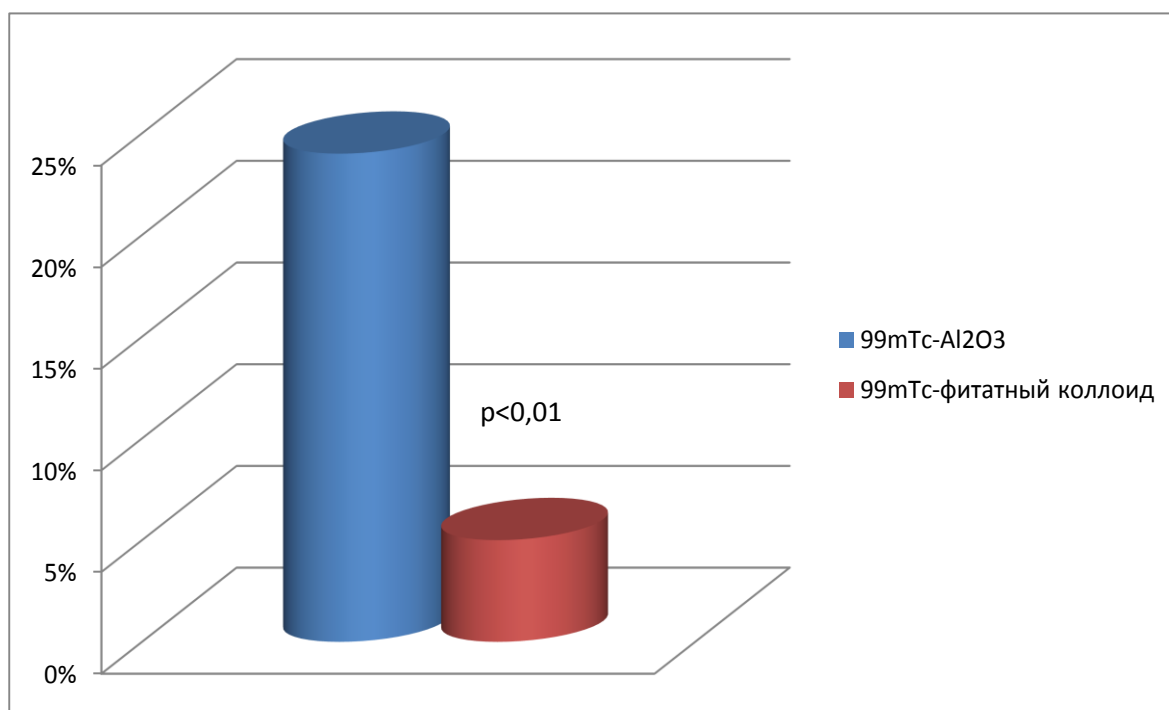


Рисунок 28 – Уровень аккумуляции  $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$  и  $^{99m}\text{Tc}$ -питатного коллоида в проекции СЛУ во время интраоперационной радиометрической индикации

Гамма-излучение было зарегистрировано лишь в сторожевых лимфатических узлах, в остальных лимфоузлах регистрировался естественный

гамма-фон (0–3 cps), что указывает на отсутствие перераспределения РФП (рисунок 29).

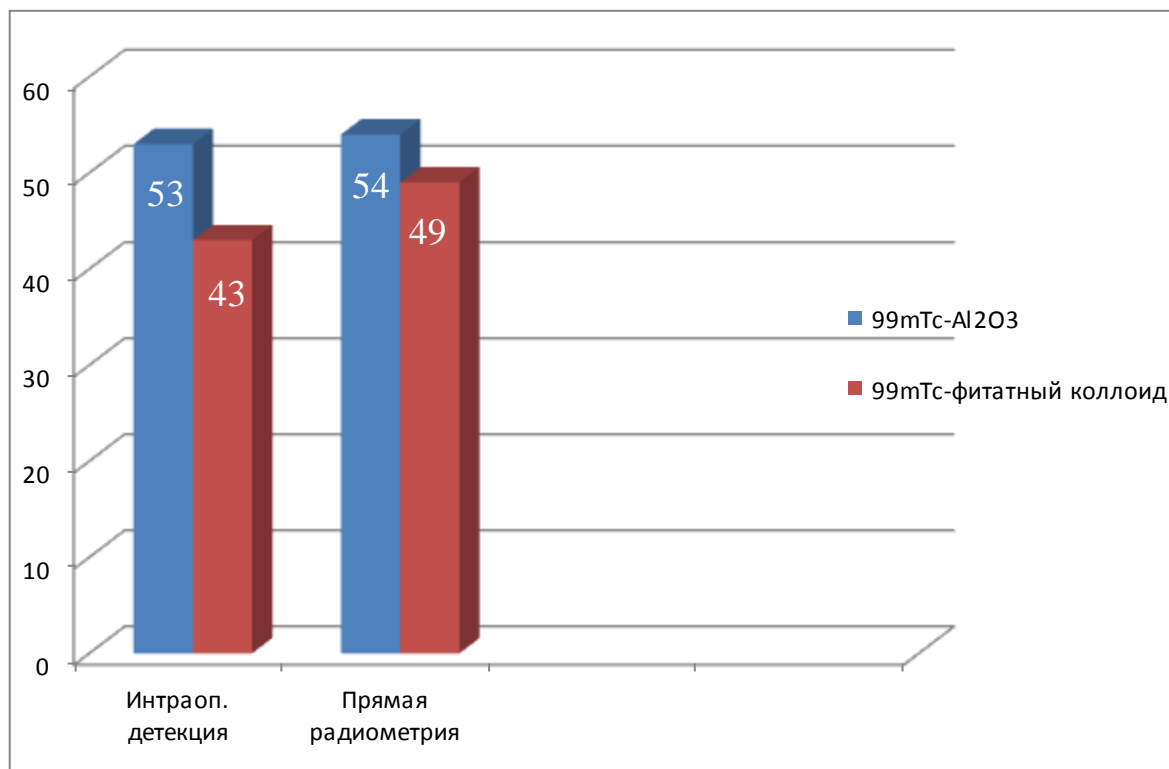


Рисунок 29– Количество выявленных СЛУ по данным интраоперационной детекции и прямой радиометрии при применении  $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$  и  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида

### Расчет диагностических показателей

В группе контроля ( $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид) по данным интраоперационной детекции было выявлено 43 СЛУ. По данным прямой радиометрии макропрепарата в указанной группе пациентов было выявлено 49 сторожевых лимфатических узлов. При последующем патоморфологическом исследовании макропрепарата было обнаружено 552 несторожевых лимфатических узлов.

В основной группе ( $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ ) по данным интраоперационной детекции выявили 53 СЛУ, по данным прямой радиометрии 54 сторожевых лимфатических

узла, при патоморфологическом исследовании удаленного макропрепарата было обнаружено 543 нестрожевых лимфатических узла (таблица 11).

Таблица 11 - Количество лимфатических узлов для расчета диагностических показателей интраоперационной детекции СЛУ

Диагностические решения	99mTc-фитатный коллоид	99mTc-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Истинно положительные	43	53
Ложноотрицательные	6	1
Истинно отрицательные	552	543
Ложноположительные	0	0

*Расчет диагностических показателей интраоперационной детекции СЛУ с применением 99mTc-фитатного коллоида:*

Чувствительность:  $43/(43+6) \times 100\% = 87,7\%$ ;

Специфичность:  $552/(0+552) \times 100\% = 100\%$ ;

Точность:  $(43+552)/(43+552+0+6) \times 100\% = 98,9\%$ .

*Расчет диагностических показателей интраоперационной детекции СЛУ с применением 99mTc-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:*

Чувствительность:  $53/(53+1) \times 100\% = 98,1\%$ ;

Специфичность:  $522/(0+522) \times 100\% = 100\%$ ;

Точность:  $(53+543)/(53+543+0+1) \times 100\% = 99,8\%$ .

При анализе результатов интраоперационной радиометрии с 99mTc-фитатным коллоидом чувствительность метода составила 87,7%, специфичность – 100%, точность – 98,9%.

Чувствительность интраоперационной радиометрической индикации СЛУ с применением  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  составила 98,1%, специфичность – 100%, точность – 99,8%.

Таким образом высокие показатели аккумуляции разработанного РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$   $21 \pm 5,24\%$  статистически значимо превосходят таковые при применении  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида  $4 \pm 0,9\%$ . Кроме того, радиофармпрепарат на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  позволяет выявлять сторожевые лимфатические узлы с чувствительностью 98,1%, в то время как показатели чувствительности применения  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида составляют 87,7% ( $p < 0,05$ ).

Применение радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  показало, что исследуемый РФП может успешно использоваться для сцинтиграфической и интраоперационной визуализации сторожевых узлов при раке шейки матки.

### **3.3 Анатомо-топографические особенности локализации сторожевых лимфатических узлов при инвазивном раке шейки матки**

#### **$\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$ стадии**

В большинстве случаев наблюдается этапность поражения лимфатического аппарата при раке шейки матки [3, 34]. Однако многообразие путей лимфооттока, широкие анастомозы отдельных групп лимфатических узлов друг с другом, непостоянное функционирование лимфатических сосудов и узлов нередко нарушают эту закономерность и определяют вариабельность локализации лимфогенных метастазов [36, 43, 61].

В проведенном нами исследовании было выявлено 103 сторожевых лимфатических узла у 55 пациенток. В результате комплекса сцинтиграфических и радиометрических исследований были выявлены наиболее типичные места локализаций сторожевых лимфатических узлов при раке шейки матки (рисунок 30).

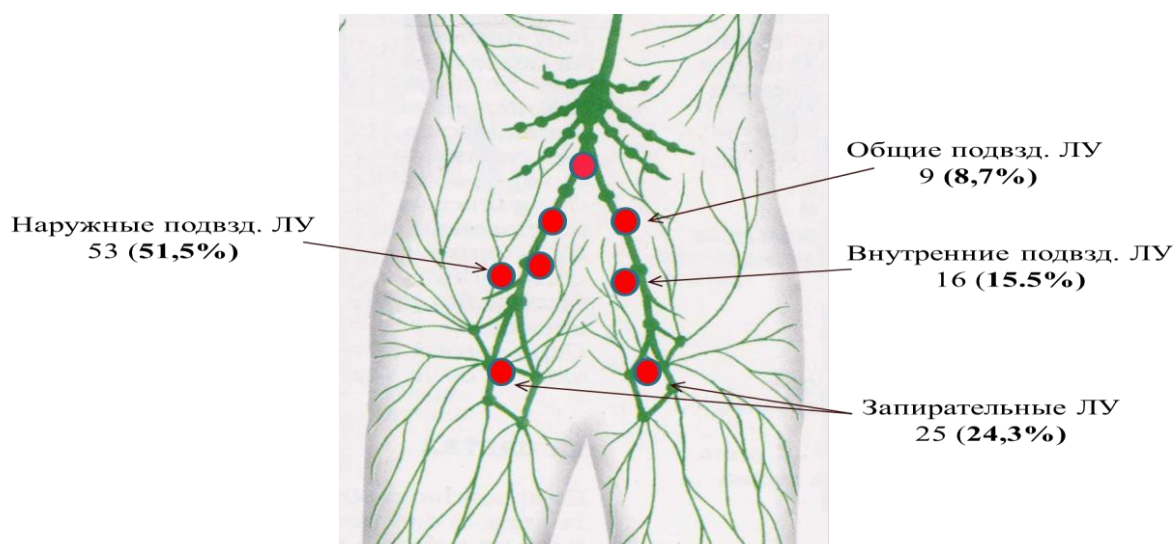


Рисунок 30 – Анатомо-топографические особенности выявленных СЛУ

Полученные данные во многом схожи с данными, представленными зарубежными учеными в их многочисленных публикациях [61, 64, 87, 88]. В литературе описаны случаи, когда в результате особенностей лимфатического дренажа малого таза могут поражаться лимфатические узлы, расположенные в проекции паховых лимфатических узлов [128, 135, 151]. В нашем исследовании подобных данных получено не было. Кроме того, в проведенном нами исследовании отсутствовал феномен «прыгающих» метастазов.

### 3.4 Роль состояния СЛУ при проведении органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки репродуктивного возраста

За период с 2010 по 2015 год в отделении гинекологии Томского НИИ онкологии было проведено хирургическое лечение у 60 больных с  $T_{1a2}N_xM_0$  –  $T_{1b}N_{0-1}M_0$  стадиями рака шейки матки с детекцией сторожевых лимфатических узлов с целью оценки зон регионарного метастазирования опухоли.

Исследование сторожевых лимфатических узлов было проведено у двух групп больных общей численностью 60 человек. Сторожевые лимфатические узлы были выявлены у 55 человек из 60 вошедших в исследование. После

интраоперационного выявления СЛУ и прямой радиометрии макропрепарата сторожевые узлы удалялись и подвергались срочному морфологическому исследованию. Алгоритм оценки сторожевых лимфатических узлов с применением РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  представлен на рисунке 31.

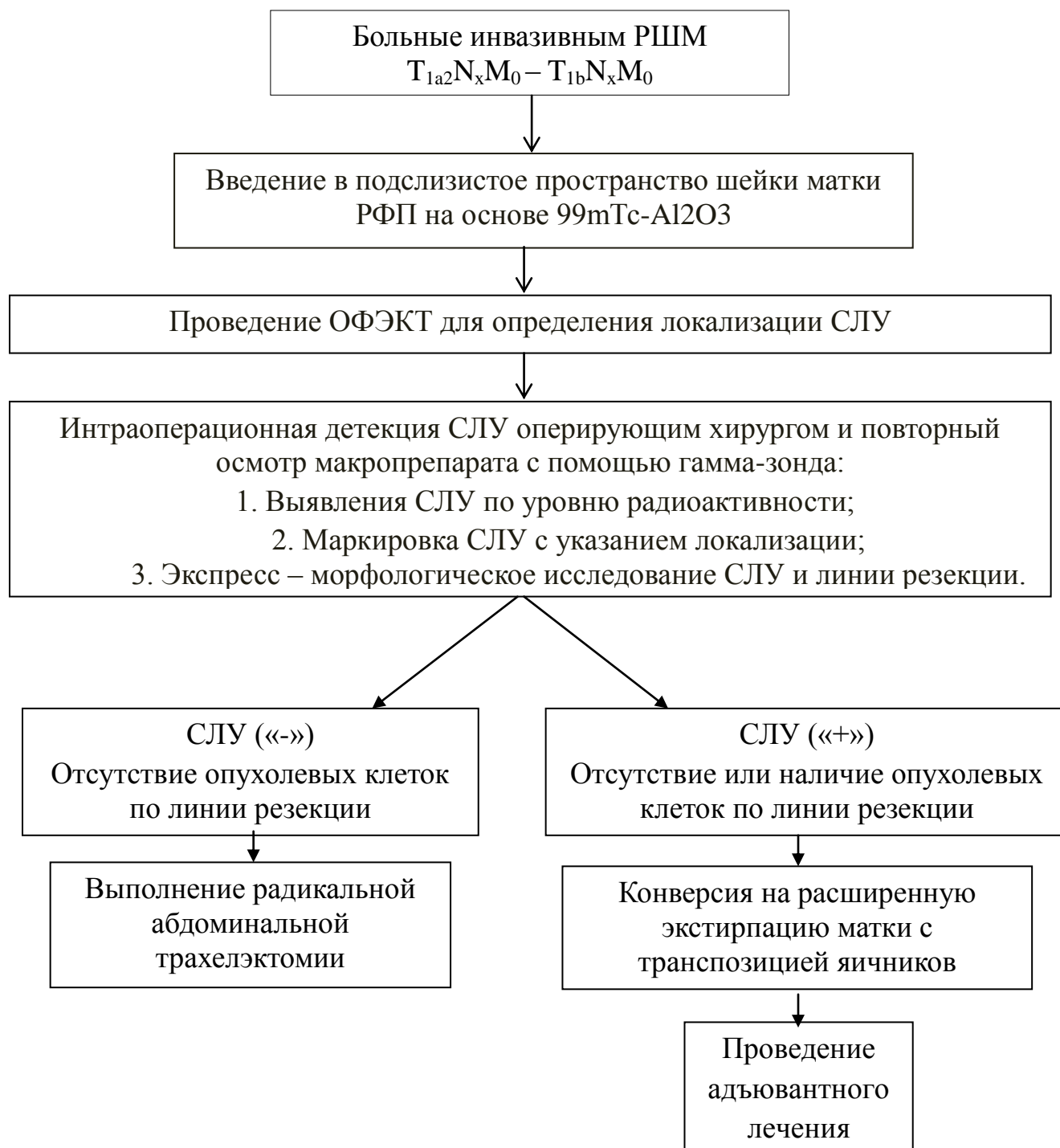


Рисунок 31 – Алгоритм оценки зон регионарного метастазирования опухоли с целью оптимизации объема оперативного лечения

Метастатическое поражение сторожевых лимфатических узлов было установлено у 14 (23%) из 60 вошедших в исследование пациенток. В случае метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов, количество пораженных ЛУ данного коллектора варьировало от 1 до 4. В связи с чем, производилась конверсия трохелэктомии в расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников. Метастатическое поражение во всех случаях было подтверждено при плановом гистологическом исследовании (рисунок 32). В трех случаях (2 случая в группе контроля и 1 случай в основной группе), когда СЛУ удалось выявить лишь с помощью прямой радиометрии макропрепарата, при морфологическом исследовании были обнаружены макрометастазы в данных СЛУ. В 11 случаях поражения СЛУ были установлены микрометастазы.

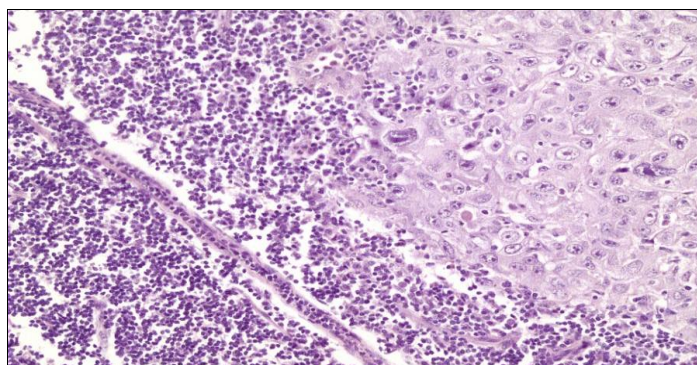


Рисунок 32 – Метастаз плоскоклеточного умереннодифференцированного неороговевающего рака в лимфоузле. Окраска гематоксилин-эозинном, x200

По результатам предоперационной МРТ изменений со стороны лимфоузлов у данных пациенток выявлено не было. Однако следует учитывать, что возможности МРТ в предоперационном определении состояния лимфоузлов ограничены, поскольку нередко размеры метастатических очагов не превышают 2 мм.

Случаев выявления метастазов в несторожевых лимфоузлах, при отрицательном результате исследования сторожевого лимфоузла, зарегистрировано не было.

Обращает на себя внимание, что метастатическое поражение лимфатических узлов интраоперационно установлено у пациенток, имеющих изначально неблагоприятные прогностические факторы –  $T_{1b1}N_xM_0$  -  $T_{1b2}N_xM_0$  стадию рака шейки матки и низкую или умеренную степень дифференцировки опухоли.

Учитывая полученные нами результаты, можно с уверенностью говорить о высокой эффективности метода оценки состояния регионарной системы лимфооттока посредством выявления и исследования сторожевого лимфоузла. При срочном морфологическом исследовании биопсийного материала метод обладает крайне высокой чувствительностью и 100% специфичностью, обусловленной избирательной тропностью применяемых радиофармпрепаратов к тканям лимфатической системы. Применение разработанного радиофармпрепарата на основе  $^{99m}Tc-Al_2O_3$  по сравнению с  $^{99m}Tc$ -фитатным коллоидом увеличивает чувствительность применяемой методики с 87,7 до 98,1%

В то же время в 5 случаях визуализировать СЛУ удалось лишь с помощью прямой радиометрии макропрепарата, что свидетельствует о наличии неких ограничений для применения данной методики. При последующем морфологическом исследовании у трех пациенток было обнаружено замещение лимфоидной ткани опухолевыми массами. Наши наблюдения подтверждаются и данными мировой литературы, в которых отмечается высокая вероятность не выявления СЛУ в случае замещения лимфоидной ткани на опухолевую в измененных узлах [5, 64]. Этот признак может оказывать влияние на распределение радиофармпрепарата, а, следовательно, и на результаты исследования. Таким образом, в случаях, когда выявить сторожевой лимфатический узел не удалось, должна быть выполнена лимфодиссекция в полном объеме. Кроме того, у двух пациенток сторожевые узлы не были выявлены ввиду низкой степени аккумуляции  $^{99m}Tc$ -фитатного коллоида в проекции сторожевых узлов, что указывает на необходимость применения разработанного РФП на основе  $^{99m}Tc-Al_2O_3$ ,

характеризующего более высоким уровнем аккумуляции и более высокими диагностическими показателями.

Эффективность биопсии сторожевых лимфатических узлов при раке шейки матки подтверждена и доказана многочисленными исследованиями, проводимыми во всем мире [88, 89, 128]. Анализ литературы и результатов собственных исследований позволил сформулировать основные преимущества биопсии сторожевых лимфатических узлов:

1. Внедрение процедуры детекции и биопсии сторожевых лимфатических узлов позволит оптимизировать объем оперативного вмешательства. Данная процедура позволит не удалять все лимфоузлы соответствующей области, а ограничиться удалением лишь СЛУ, притом, что в подавляющем большинстве случаев метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при начальных стадиях рака шейки матки не подтверждается, а значит, столь радикальное вмешательство оказывается необоснованным. Биопсия сторожевых лимфатических узлов редко приводит к осложнениям, в отличие от расширенной лимфодиссекции, при которой серьезно нарушается ток лимфы и травмируется большая площадь тканей, что зачастую приводит к росту интраоперационных и послеоперационных осложнений. Кроме того, отказ от расширенной лимфодиссекции при отсутствии поражения СЛУ позволит значительно сократить время оперативного вмешательства [64].

## 2. Комбинация диагностической и лечебной целей

Биопсия сторожевых лимфатических узлов позволяет произвести адекватную стратификацию опухолевого процесса: выявление раковых клеток в лимфоузлах является важным критерием стадийности процесса и влияет на дальнейшую тактику лечения. Кроме того, само по себе удаление лимфатического узла с метастазами уже является лечебным мероприятием и ограничивает распространение процесса.

## 3. Персонализация объема оперативного вмешательства

Биопсия сторожевых лимфатических узлов позволяет определить возможность для проведения органосохраняющего лечения при инвазивном раке

шейки матки, а также, наоборот, расширить объем операции или дополнить лечение химио- или лучевой терапией при обнаружении лимфогенных метастазов.

Таким образом, перечисленные преимущества новых возможностей визуализации сторожевых лимфатических узлов и их биопсии при инвазивном раке шейки матки позволяют рекомендовать процедуру определения СЛУ для применения и внедрения в клиническую практику.

### **3.5 Отдаленные результаты лечения больных с инвазивным раком шейки матки в зависимости от состояния сторожевых лимфатических узлов и объема проведенного оперативного лечения**

Ранее в рамках данного исследования нами была показана высокая эффективность методики выявления сторожевого лимфоузла. Обладая высокой эффективностью, она позволяет оценить состояние регионарной лимфатической системы, вследствие чего появляется возможность изучения анатомо-топографических особенностей лимфатической системы малого таза, что способствует оптимизации объёма оперативного лечения при РШМ.

Частота рецидивов и показатели общей и безметастатической выживаемости являются главными критериями эффективности любого нового варианта лечения в онкологии. Поэтому в качестве критериев для оценки эффективности проведенного лечения у больных раком шейки матки были выбраны показатели общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах. Для статистической обработки данных применялся метод сравнения кривых лог-ранговым методом.

Онкологические результаты настоящего исследования можно расценивать как удовлетворительные. Среди 60 пациенток с инвазивным раком шейки матки, включенных в исследование, прослеженных после операции в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии или расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников, установлено 2 рецидива через 2 и 36 месяца (3,3%).

Все пациентки, включенные в исследование, живы. Признаков отдаленного метастазирования выявлено не было.

У 14 пациенток из 60 вошедших в исследование были выявлены метастазы в сторожевых лимфатических узлах. У данной категории больных объем лечения был увеличен до расширенной экстирпации матки с подвздошно-тазовой лимфодиссекцией и последующим адъювантным лечением. У пациенток с метастатическим поражением СЛУ были обнаружены два рецидива – через 2 и 36 месяца с момента операции. В обоих случаях рецидивы были выявлены при плоскоклеточном неороговевающем раке шейки матки. Оба случая рецидивирования в нашем исследовании объясняются сочетанием неблагоприятных прогностических факторов, таких как низкая или умеренная степень дифференцировки (G3/G2), инвазия лимфо-васкулярного пространства и метастатическое поражение сторожевых лимфатических узлов.

Таким образом, в проводимом нами исследовании трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе без поражения ЛУ составила 100% и 85,7% ( $p < 0,05$ ) в группе с поражением регионарных лимфатических узлов (рисунок 33).

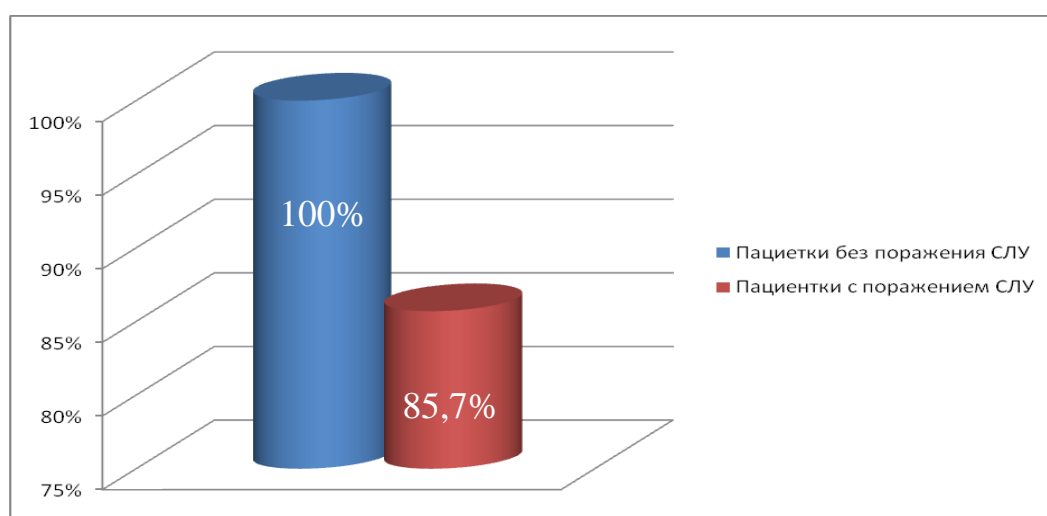


Рисунок 33 – Показатели трехлетней безрецидивной выживаемости у пациенток с поражением и без поражения СЛУ

Сводный график безрецидивной выживаемости для обеих групп представлен на рисунке 34.

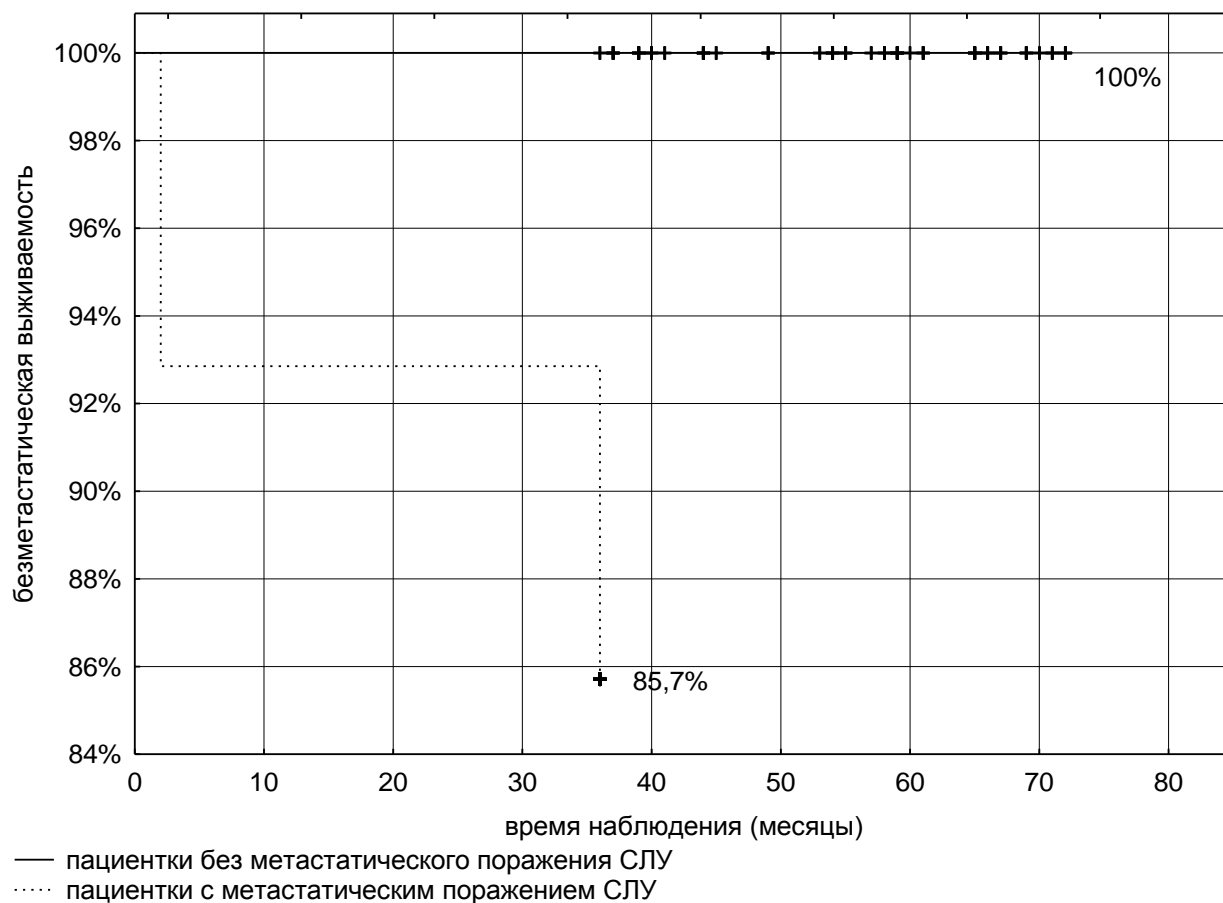


Рисунок 34 – Сравнение кривых выживаемости (лог-ранговый метод)

Установленная в настоящем исследовании частота рецидивов после РАТ (3,3%) не превысила соответствующих показателей других клиник, что вполне закономерно, поскольку критерии отбора пациенток для органосохраняющего лечения принципиально не отличались (таблица 12).

Таблица 12 – Результаты опубликованных исследований по применению радикальной трахелэктомии в лечении рака шейки матки

Авторы	n	Тип операции	Рецидивы (%)	Смертность (%)
Wang, Пекин, 2006	13	РАТ	0	0
Ungar, Будапешт, 2008	101	РАТ	1 (1%)	0
Abu-Rustum, Нью Йорк, 2008	12	РАТ	0	0
Nishio, Токио, 2009	61	РАТ	6 (9,8%)	0
МНИОИ, 2010	69	РАТ	3 (4,3%)	0

В большинстве случаев возникновение рецидивов наблюдается в первые два года после операции, однако в работах охватывающих более длительный период наблюдения, рецидивы описаны через 6–7 лет после операции. В рамках проводимого нами исследования пациентки наблюдались от 18 до 72 мес, рецидивы были выявлены в двух случаях, через 2 и 36 месяца с момента операции.

В отношении локализации рецидивов, по опубликованным на данный момент данным, можно сделать следующие выводы. Примерно в 40% случаев рецидивы после РАТ возникают в параметрии или в области анастомоза.

Оба рецидива в нашем исследовании были локализованы в области маточно-влагалищного анастомоза. Рецидивы в области маточного-влагалищного анастомоза, шейки и тела матки принято объединять термином «центральные». Такие центральные рецидивы описаны Hertel et al. – два случая при аденокарциноме и один при плоскоклеточном раке.

В 25% случаев диагностируются метастазы в тазовые, парааортальные и/или надключичные лимфоузлы. Для сокращения риска таких рецидивов и был предложен способ интраоперационного определения сторожевых лимфатических узлов.

Крупнейшим исследованием по прогностическим факторам при РШМ остается исследование GOG (Delgado et. al), включавшее 645 больных. В данном исследовании трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 85,6% при отрицательных лимфоузлах и 74,4% при положительных лимфоузлах.

Таким образом, методика выявления и биопсии сторожевых лимфатических узлов продемонстрировала высокую эффективность в определении показаний к органосохраняющему лечению и объема оперативного вмешательства в целом. Использование методики определения сторожевого лимфоузла позволяет изучить анатомо-топографические особенности лимфатической системы малого таза, способствует оптимизации объема оперативного лечения, что в значительной мере снижает сложность и продолжительность оперативного вмешательства, позволяет избежать ряда послеоперационных осложнений, а также сокращает время реабилитации.

#### **Сделанный вывод подтверждают следующие клинические случаи:**

**Клинический случай №1.** Больная Р., 29 лет, госпитализирована в отделение гинекологии Томского НИМЦ в сентябре 2015 г. При поступлении предъявляла жалобы на периодические ноющие тянущие боли внизу живота с иррадиацией в прямую кишку, мажущие кровянистые выделения из половых путей. При поступлении проведено полное клинико-лабораторное обследование.

При осмотре выявлены следующие отклонения: шейка матки увеличена до 5,5 см., эрозирована, с единичными папиллярными разрастаниями, преимущественно по передней губе, контактно кровоточит. Кольпоскопия: влагалищная часть шейки матки покрыта многослойным плоским эпителием. В области задней губы маточного зева в виде язычка и справа у наружного маточного зева видны несколько участков с грубой мозаикой на уксусно-беловатом эпителии, многочисленные атипические сосуды в виде грубых точек, а

также отмечается повышенная ранимость эпителия. На 11-13 часах условного циферблата имеются возвышенные участки с интенсивной уксусно-белой окраской, небольшие кровоточащие эрозии с атипической васкуляризацией, которая проявляется в виде хаотически расположенных сосудов причудливой формы, не анастомозирующих между собой. Около наружного зева множественные атипические сосуды в виде точек и отмечается ломкость сосудов.

После применения пробы Шиллера в области передней и задней губы маточного зева визуализируются многочисленные участки эпителия с отрицательной реакцией на йод.

Взяты мазки-отпечатки цитощеточкой Цервикс-браш для морфологического исследования. Морфологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки.

После предварительной подготовки под внутривенным наркозом выполнена биопсия шейки матки под контролем кольпоскопии (участок от 11-13 часов). Гистологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки низкой степени дифференцировки с инвазией до 6 мм, распространением до 7 мм.

Таким образом, диагноз после обследования: Рак шейки матки стадия T<sub>1b</sub>N<sub>x</sub>M<sub>x</sub>. Совокупность обнаруженных отклонений свидетельствует о наличии инвазивного рака шейки матки в стадии, допускающей органосохраняющее хирургическое лечение с детекцией сторожевых лимфатических узлов.

За 18 часов до операции пациентки было выполнено сцинтиграфическое исследование области таза в режиме ОФЭКТ для визуализации СЛУ. Сторожевые лимфатические узлы были выявлены в проекции наружных подвздошных ЛУ справа. Для визуализации СЛУ был использован <sup>99m</sup>Tc-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

После предоперационной подготовки выполнена операция в объеме лапароскопии, радикальной трахелэктомии и интраоперационной детекцией сторожевых лимфатических узлов. Первым этапом было выполнено интраоперационное выявление сторожевых лимфатических узлов. Сторожевой узел был обнаружен в проекции наружных подвздошных ЛУ справа. Данный

лимфатический узел был промаркирован и отправлен на экспресс-морфологическое исследование, по результатам которого был выявлен микрометастаз до 2мм в диаметре. Повторный осмотр макропрепарата гамма-зондом не выявил СЛУ пропущенных во время интраоперационной детекции. По результатам срочного морфологического исследования метастазы были выявлены в еще 2 регионарных ЛУ. Проведена подвздошно-тазовая лимфаденэктомия. Выполнена конверсия операции в расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников. Результаты плановой гистологической проводки и срочного морфологического исследования расхождений не имели. Всего было удалено 27 лимфатических узлов, три из которых были поражены метастазами.

После проведенного хирургического лечения пациентки было проведено адьювантное лечение по радикальной программе. Лечение включало в себя лучевую терапию по радикальной программе и 4 курса ПХТ по схеме таксотер  $75\text{мг}/\text{м}^2$  + цисплатин  $75\text{мг}/\text{м}^2$  с интервалом 21 день.

В настоящее время пациентка жива и проходит регулярное обследование. Признаков рецидива не выявлено.

**Клинический случай №2.** Больная И., 34 лет, госпитализирована в отделение онкогинекологии НИИ онкологии г. Томска в мае 2010 г. Пациентка обратилась с жалобами на контактные кровянистые выделения из половых путей. При поступлении проведено полное клинико-лабораторное обследование.

При осмотре выявлены следующие отклонения: шейка матки эрозирована, с единичными папиллярными разрастаниями, преимущественно по передней губе, контактно кровоточит. Кольпоскопия: влагалищная часть шейки матки покрыта многослойным плоским эпителием. В области передней губы маточного зева в виде островка и справа видны несколько участков с умеренно грубой мозаикой на уксусно-беловатом эпителии единичные атипические сосуды в виде грубых точек, а также отмечается повышенная ранимость эпителия. На 14-16 часах условного циферблата имеются участки с интенсивной уксусно-белой окраской, небольшие кровоточащие эрозии с атипической васкуляризацией, которая проявляется в виде хаотически расположенных сосудов причудливой формы, не анастомозирующих

между собой. Около наружного зева множественные атипические сосуды в виде точек и отмечается ломкость сосудов.

Проба Шиллера отрицательная. Взяты мазки-отпечатки цитощеточкой Цервикс-браш для морфологического исследования. Морфологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки.

После предварительной подготовки под внутривенным наркозом выполнена расширенная конусовидная биопсия шейки матки под контролем кольпоскопии. Гистологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки умеренной степени дифференцировки с инвазией до 5 мм, распространением до 7 мм.

Таким образом, диагноз после обследования: Рак шейки матки стадия T<sub>1a2</sub>N<sub>x</sub>M<sub>x</sub>. Пациентка была госпитализирована для проведения органосохраняющего лечения в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии с детекцией сторожевых узлов. По результатам сбора анамнеза пациентка не имела детей и имела настойчивое желание беременности и родов.

За 18 часов до операции пациентки было выполнено сцинтиграфическое исследование области таза в режиме ОФЭКТ для визуализации СЛУ. Сторожевые лимфатические узлы были выявлены в проекции запирающих ЛУ слева.

Выполнена операция в объеме лапароскопии, радикальной трахелэктомии и интраоперационной детекции сторожевых лимфатических узлов. Первым этапом было выполнено интраоперационное выявление сторожевых лимфатических узлов. Сторожевой узел был обнаружен в проекции запирающих ЛУ слева. Данный лимфатический узел был промаркирован и отправлен на экспресс-морфологическое исследование, данных за его поражения получено не было. Повторный осмотр макропрепарата гамма-зондом не выявил СЛУ пропущенных во время интраоперационной детекции. По результатам срочного морфологического исследования метастазы в других регионарных лимфатических узлах выявлены не были. Проведена подвздошно-тазовая лимфаденэктомия. При ревизии отдаленных метастазов не выявлено, матка не увеличена, плотная. Маточные трубы, яичники визуально не изменены. Вторым этапом проведена

мобилизация матки, отсечение шейки матки на уровне верхней трети влагалища и на уровне внутреннего зева матки, по линии резекции произведен забор материала на экспресс цито- и гистологическое исследование. Заключение – опухолевых клеток не найдено. Далее матка была низведена во влагалище и наложен непрерывный анастомоз между маткой и влагалищем. Всего было удалено 23 лимфатических узла, ни в одном из них по результатам срочного морфологического и планового гистологического исследования метастатического поражения не было обнаружено.

В настоящее время пациентка наблюдается без признаков рецидива и направлена в Томский Областной Перинатальный центр для проведения ЭКО.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак шейки матки остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин, занимая V место (5,3%) в общей структуре онкологической патологии у женщин и I ранговое место (21,9%) в возрастной категории от 15 до 39 лет [12,15]. Результаты многочисленных многоцентровых исследований свидетельствуют о неуклонном росте числа вновь выявленных случаев инвазивного рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста [12, 32, 148].

Вопросы органосохраняющего лечения рака шейки матки в течение многих десятилетий продолжают оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов в связи с высоким уровнем данной патологии у пациенток репродуктивного возраста, что обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы [1, 36, 38, 50]. Стремление расширить рамки органосохраняющего лечения у молодых больных раком шейки матки привело к появлению хирургических технологий, направленных на сохранение репродуктивной функции при инвазивных формах данного заболевания. Низкие показатели метастазирования и высокие показатели выживаемости создали предпосылки для разработки и применения радикальной абдоминальной трахелэктомии [40, 63, 72].

В связи с этим в данном исследовании был предложен и использован метод определения сторожевых лимфатических узлов, который уже успел хорошо зарекомендовать себя при других локализациях злокачественных опухолей. Абсолютной новизной данной работы является предложенная методика выявления сторожевых лимфатических узлов с применением разработанного нами радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ . Способ его получения вошел в сто лучших изобретений России за 2014 год. Разработанный лимфотропный радиофармпрепарат существенно превосходит зарубежные аналоги в выявлении сторожевых лимфатических узлов и имеет более высокие показатели чувствительности и специфичности. Внедрение методики выявления и биопсии

сторожевого лимфатического узла позволит выявить анатомо-топографические особенности лимфатической системы малого таза и оптимизировать объемы хирургического лечения.

Основной целью настоящей работы явилось изучение возможности применения радионуклидных методов визуализации сторожевых лимфатических узлов с применением  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  и  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида и исследование роли состояния сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении больных инвазивным раком шейки матки репродуктивного возраста.

Началом эпохи органосохраняющего лечения начальных форм инвазивного рака шейки матки принято считать 1987 год, когда во Франции профессор D. Dargent впервые выполнил операцию с использованием влагалищного доступа. Через 7 лет были опубликованы первые отдаленные результаты, свидетельствующие об онкологической эффективности метода и возможности наступления беременности и родов.

В 1997 году Smith et al. предложили выполнять радикальную трахелэктомию абдоминальным доступом, полагая, что такой вариант является технически менее сложным, поскольку не требует навыков лапароскопической и вагинальной хирургии. Другим аргументом в пользу РАТ являлось предположение о большем радикализме такой операции.

В настоящее время наибольший опыт проведения РАТ в России накоплен в МНИОИ и на 2010 год составил более 60 операций [1, 2, 3].

В нашем исследовании было проведено ретроспективное исследование при участии 60 пациенток с  $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$  стадиями рака шейки матки, которым предполагалось проведение органосохраняющего лечения в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии. В качестве критериев для отбора пациенток были выбраны: стадия рака шейки матки  $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$ , репродуктивный возраст больных, настойчивое желание беременности и родов, подписанное информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

При обсуждении полученных результатов особого внимания заслуживают данные патоморфологического исследования. Получение результатов срочного

морфологического исследования удаленных регионарных лимфатических узлов и мазков с линии резекции является кульминационным моментом в ходе операции, когда решается вопрос о выполнении трахелэктомии или об отказе от органосохраняющего лечения. Определение метастатического поражения лимфоузлов или положительной границы резекции при плановом исследовании также изменяет дальнейший план лечения и в большинстве случаев лишает возможности сохранить репродуктивную функцию.

Новизной данной работы явилось проведение радикальной абдоминальной трахелэктомии с определением и биопсией сторожевых лимфатических узлов. В нашем исследовании этот этап представляется принципиально важным, поскольку морфологическое исследование удаленных СЛУ позволяет определить наличие или отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и сделать вывод о возможности проведения органосохраняющего лечения.

Впервые сторожевой лимфатический узел был определен Gould более полувека назад, в 1960 г. Gould со своими коллегами опубликовал работу, посвященную исследованию сторожевых лимфоузлов при опухолях околоушной железы. Они доказали, что лимфатический узел в месте слияния передней и задней лицевых вен является сигнальным в отношении распространения этих опухолей в лимфоузлы шеи.

Первые сообщения о применении радиоактивных коллоидов для детекции сторожевых лимфатических узлов в мировой литературе появляются при раке молочной железы и меланоме кожи [41, 55, 79].

S. Ogawa et al. приводят данные исследования сторожевых лимфатических узлов у 82 пациенток с раком шейки матки с применением  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида. В результате исследования удалось выявить 157 СЛУ у 72 пациенток (88%). Специфичность исследования составила 100%.

Достаточно высокие результаты выявления СЛУ, по данным мировой литературы, а также доступность  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида в Российской Федерации сделали возможным использование данного РФП в нашем

исследовании [120]. В наше исследование вошло 30 пациенток (группа контроля) с инвазивным раком шейки матки  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадии. Всем пациенткам была выполнена ОФЭКТ малого таза с интраоперационной детекцией СЛУ и повторным осмотром макропрепарата с помощью гамма-зонда. В результате проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии малого таза у 26 пациенток было выявлено 40 СЛУ. В результате интраоперационной детекции было определено 43 СЛУ. Чувствительность применения  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида для интраоперационной радиометрии составила 87,7%, специфичность – 100%, точность – 98,9%. Уровень аккумуляции РФП по данным ОФЭКТ в проекции СЛУ составил  $2 \pm 0,48\%$ , по данным интраоперационной радиометрии –  $4 \pm 0,9\%$ . Полученные результаты сопоставимы с данными мировой литературы, однако не самые высокие показатели чувствительности, низкий уровень аккумуляции РФП в сторожевых узлах, а также перераспределение радиоиндикатора по всему лимфатическому коллектору диктуют необходимость поиска новых радиофармпрепаратов для более эффективной визуализации СЛУ.

Отсутствие зарегистрированных в Российской Федерации радиофармпрепаратов для визуализации сторожевых лимфатических узлов вызвало необходимость разработки отечественного лимфотропного РФП для визуализации СЛУ при раке шейки матки.

Томским НИИ онкологии и Томским политехническим университетом в рамках проекта № 16.N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием- $^{99m}$  гамма-оксида алюминия» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу») был разработан оригинальный РФП на основе меченного технецием- $^{99m}$  гамма-оксида алюминия ( $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ).

В наше исследование вошли 30 человек (основная группа), всем пациенткам для визуализации СЛУ за сутки до операции вводился разработанный РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ . По результатам исследования нам удалось выявить место введения, соответствующее шейке матки в 100% случаев, сторожевые

лимфатические узлы были выявлены у 29 пациенток (96,6%). С помощью ОФЭКТ были определены 48 сторожевых лимфатических узлов. При помощи интраоперационной радиометрической индикации было выявлено 53 СЛУ, при прямой радиометрии макропрепарата 54 СЛУ. Чувствительность применения  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  для интраоперационной радиометрии составила 98,1%, специфичность – 100%, точность – 99,8%. Уровень включения  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  в проекции СЛУ по результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии составил  $6\pm 1,5\%$ , по результатам интраоперационного исследования –  $21\pm 5,2\%$ , что указывает на более высокий уровень его аккумуляции по сравнению с зарубежными аналогами.

Особенностью РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  является органическое покрытие наночастиц. В процессе прохождения по лимфатическим путям наночастицы теряют органическое покрытие, прочно фиксируясь в СЛУ без перераспределения в организме. В связи с этим гамма-излучение было зарегистрировано лишь в сторожевых лимфатических узлах, в остальных лимфоузлах регистрировался естественный гамма-фон (0–3 cps), что указывает на отсутствие перераспределения РФП.

Высокая аккумуляция РФП в сторожевом лимфатическом узле существенно облегчает их сцинтиграфическую и интраоперационную визуализацию. В данном исследовании с применением  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  мы не сталкивались с проблемой визуализации СЛУ в случае их близкого расположения с местом инъекции, поскольку высокий уровень аккумуляции позволял дифференцировать шейку матки и сторожевой узел.

Чувствительность применения данного РФП составила 98,1%, что статистически значимо превосходило данный показатель для  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида (87,7%,  $p < 0,05$ ). Таким образом, применение радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  показало, что исследуемый РФП может успешно использоваться для лимфосцинтиграфии и визуализации сторожевых узлов при раке шейки матки.

По данным литературы, наиболее высокие результаты в визуализации СЛУ показывает комбинация изотоп+ и краситель, однако наличие побочных эффектов в результате использования красителей не позволило внедрить данный способ в клиническую практику [52, 53]. В настоящее время в мировых исследованиях значительные успехи достигнуты в определении сторожевых лимфатических узлов с помощью индоцианина зеленого и магнитного методов. Показатели чувствительности равны или превышают 95%. Однако данные методы являются дорогостоящими и продолжают исследоваться [66, 90].

Таким образом, в результате наших исследований и тщательного анализа мировой литературы мы сделали вывод, что применение РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  для визуализации сторожевых лимфатических узлов при раке шейки матки представляется наиболее эффективным.

Детальное изучение 5 случаев, когда сторожевые лимфатические узлы выявить не удалось, позволило выделить факторы, влияющий на эффективность метода, – это частичное метастатическое замещение лимфоидной ткани в пораженных узлах (2 случая в группе контроля и 1 случай в основной группе) и низкий уровень аккумуляции РФП в сторожевых лимфатических узлах в случае применения  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида. Значимое снижение чувствительности при значительном замещении ткани лимфатического узла опухолевыми массами соответствует физиологическим особенностям лимфооттока и молекулярным свойствам применяемого препарата. Однако, даже в случаях частичного замещения лимфоидной ткани опухолевыми массами повышенный уровень радиоактивности был определен в СЛУ с помощью прямой радиометрии макропрепарата, что говорит о важности всех этапов выявления сторожевых лимфатических узлов. С подобными выводами мы столкнулись в работе К.В. Афанасьевой (2016), посвященной выявлению сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы. В этой работе описываются 7 отрицательных результатов выявления СЛУ, которые автор связывает с замещением лимфоидной ткани опухолевыми массами, что было подтверждено результатами морфологических исследований.

В исследовании P. Pelin Kara et al. были описаны основные локализации сторожевых лимфатических узлов. В проекции наружных подвздошных лимфатических узлов СЛУ визуализировались в 47,8% случаев, в области запирающих ЛУ – в 32,8%, в проекции общих подвздошных – в 9% случаев.

В 2010 году было опубликовано исследование S. Ogawa et al., посвященное выявлению СЛУ при раке шейки матки с помощью фитатного коллоида. В ходе этого исследования было выявлено 157 сторожевых узлов: 78 СЛУ – в проекции запирающей ямки, 56 – в проекции наружных подвздошных, 12 – в области внутренних подвздошных и 5 – в проекции общих подвздошных, в области кардинальных связок и парааортальных СЛУ было выявлено незначительное число.

По результатам нашего исследования были получены близкие результаты, которые в целом соответствовали данным мировой литературы. Сторожевые лимфатические узлы в проекции наружных подвздошных и запирающих ЛУ были выявлены в 51,5% и 24,3% соответственно, в проекции внутренних подвздошных СЛУ – в 15,5% и в проекции общих подвздошных – в 8,7% случаев. Данных за наличие «прыгающих» метастазов при срочном морфологическом исследовании и последующей плановой гистологической проводке получено не было.

Частота обнаружения метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в значительной степени зависит от распределения больных, включенных в исследование, от стадии РШМ и других прогностических признаков. Следует подчеркнуть, что не все хирурги используют интраоперационное морфологическое исследование удаленных ЛУ. Так, Nishio et al. в ходе операции проводил морфологическую оценку только макроскопически измененных ЛУ. Наши данные по показателям метастатически измененных СЛУ достаточно высоки, но в целом согласуются с показателями других авторов. В ходе нашего исследования у 14 (23,3%) пациенток были выявлены метастазы в сторожевые лимфатические узлы, что объясняется наличием в исследуемых группах пациенток с IV стадией рака шейки матки и средней степенью

дифференцировки опухолей. Так, в исследовании Abu-Rustum et al. (2008), в которое включались пациентки только с IV стадией рака шейки матки, наблюдалась высокая частота поражения лимфатических узлов – 27%. Высокий процент положительных ЛУ (21%) также описали японские хирурги (Nishio et al., 2009), где доля пациенток с IV стадией РШМ составила 80%.

В нашем исследовании 14 пациенткам была выполнена конверсия на расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников. Данным пациенткам были проведены курсы химиолучевой терапии по радикальной программе.

В отношении локализации рецидивов, по опубликованным на сегодняшний день данным, можно сделать следующие выводы. Примерно в 40% случаев рецидивы после РАТ возникают в параметрии или по стенке таза и в 25% случаев диагностируются метастазы в тазовые, парааортальные и/или надключичные лимфоузлы [3, 5, 11, 22]. Для сокращения риска последних и был предложен способ интраоперационного определения сторожевых лимфатических узлов.

В крупнейшем на данный момент исследовании Ungar et al., в которое вошла 101 пациентка с раком шейки матки, описывается один случай возникновения рецидива. В исследовании Антипова В.А. (МНИОИ) описаны три случая рецидивов. Наибольшее количество рецидивов было зафиксировано в исследовании Nishio et al. (Токио, 2009). По мнению большинства исследователей, наиболее значимыми неблагоприятными факторами в отношении развития рецидивов после РАТ являются: размер опухоли более 2 см, глубина стромальной инвазии более 1 см и наличие инвазии лимфоваскулярного пространства. В нашем исследовании были получены удовлетворительные результаты: возникло два рецидива через 2 и 36 мес. в области маточно-влагалищного анастомоза, что вполне характерно для рецидивов после РАТ. Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании отсутствовали случаи рецидивов в области тазовых лимфатических узлов, что указывает на эффективность метода определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов,

а также на эффективность проведенного лечения. За весь период наблюдения не умерла ни одна пациентка, наличия признаков отдаленного метастазирования также выявлено не было.

## ВЫВОДЫ

1. Инновационный радиофармпрепарат на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  превосходит  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид по уровню аккумуляции РФП в сторожевых лимфатических узлах, что облегчает их сцинтиграфическую и радиометрическую визуализацию. Чувствительность интраоперационного выявления СЛУ с использованием  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  составляет 98,1% и статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышает этот показатель для  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида (87,7%).

2. Наиболее типичными локализациями СЛУ при инвазивном раке шейки матки  $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$  стадии являются: наружные подвздошные лимфатические узлы – 51,5%, запирательные лимфатические узлы – 24,3%, внутренние подвздошные лимфатические узлы – 15,5% и общие подвздошные лимфатические узлы – 8,7% .

3. Наличие метастатического поражения СЛУ у больных инвазивным раком шейки матки снижает безрецидивную выживаемость до 85,7%, при значении этого показателя 100% ( $p < 0,05$ ) у пациенток с интактными СЛУ. Оптимизация хирургического вмешательства по результатам исследования СЛУ позволяет сохранить 3-летнюю общую и безметастатическую выживаемость на уровне 100%.

4. Определение, биопсия и морфологическое исследование сторожевых лимфатических узлов у больных раком шейки матки  $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$  стадии в соответствии с предложенным алгоритмом способствует точной клинической оценке состояния регионарных лимфатических узлов, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При органосохраняющем лечении пациенток с инвазивным раком шейки матки в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии рекомендовано применение методики определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с

использованием радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  по алгоритму приведенному на рисунке 31.

2. При выполнении подвздошно-тазовой лимфодиссекции рекомендовано срочное морфологическое исследование удаленных сторожевых лимфатических узлов, с последующим плановым гистологическим исследованием.

3. В случае интраоперационного выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах и/или опухолевых клеток по линии резекции рекомендовано изменение объема операции до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников.

4. В случае отсутствия визуализации сторожевых лимфатических узлов с помощью сцинтиграфических и радиометрических методик рекомендовано выполнение подвздошно-тазовой лимфодиссекции в полном объеме ввиду высокого риска метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Антипов, В.А. Органосохраняющее лечение начальных форм инвазивной аденокарциномы шейки матки / В.А. Антипов, О.В. Новикова, О.С. Балахонцева // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 5–11.
2. Антипов, В.А. Особенности функциональной и анатомической реабилитации после радикальной абдоминальной трахелэктомии / В.А. Антипов, Е.Г. Новикова, О.С. Балахонцева // Проблемы репродукции. – 2010. – № 1. – С. 103 – 107.
3. Антипов, В.А. Радикальная абдоминальная трахелэктомия (показания, методические аспекты и результаты лечения): дис. ...д-ра. мед. наук: 14.01.12. / Антипов Виталий Александрович. – М., 2011. – 251 с.
4. Афанасьев, С.Г. Возможности определения сторожевых лимфатических узлов у больных раком желудка / С.Г. Афанасьев, А.В. Августинovich, В.И. Чернов, И.Г. Синилкин // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 27–31.
5. Афанасьева, К.В. Прогностическая оценка состояния сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.12 / Афанасьева Кристина Владимировна. – М., – 2016. – 120 с.
6. Баринаева, Е.В. Ультразвуковая диагностика метастазов в подвздошных лимфатических узлах при раке шейки матки / Е.В. Баринаева, М.А. Чекалова, Е.К. Дворова // Опухоли Женской репродуктивной системы. – 2014. – № 4. – С. 57–67.
7. Бежанова, Е.Г. Возможности хирургического стадирования рака шейки матки / Е.Г. Бежанова, И.В. Берлев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – № 1. – С. 34–40.
8. Варламова, Н.В. Изучение аллергизирующих свойств радиофармпрепарата «нанокolloид,  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » в эксперименте / Н.В.

- Варламова, Е.С. Стасюк, А.А. Тицкая и др. // Современные технологии в медицине. – 2015. – № 4. – С. 72 – 77.
9. Винокурова, Е.А. Репродуктивная функция больных раком шейки матки, перенесших органосохраняющие операции / Е.А. Винокурова, Н.Н. Яскевич, З.Ф. Хамитова и др. // Research'n Practical Medicine Journal. – 2017. – № 1. – С. 36.
  10. Гаврилюк, Д.В. Рак шейки матки и беременность / Д.В. Гаврилюк, Ю.А. Дыхно // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 1. – С. 1 – 7.
  11. Гончарук, И.В. Ретроспективный анализ больных с рецидивами и метастазами рака шейки матки: Сборник материалов VII съезда онкологов России / И.В. Гончарук, Л.И. Воробьева, С.В. Неспрядько, И.Н. Пузырная – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2009. –Т.2.
  12. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2014 г./ М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М.: Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина, 2014. – 226с.
  13. Ермаков, А.В. Биологическая концептуализация сторожевого лимфатического узла (литературный обзор) / А.В. Ермаков // Malignant Tumours. – 2016. - № 4. – С. 5–13.
  14. Ермаков, А.В. Методика непрямой лимфосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата «технефит - 99mтс» для определения путей лимфооттока и биопсии сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении больных раком молочной железы и меланомой кожи / А.В. Ермаков, А.Д. Зикирходжаев, Т.Н. Лазутина, А.В. Леонтьев и др. // Malignant Tumours. – 2016. – № 3. – С. 67–79.
  15. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, 2017. – 236 с.
  16. Каргополова, М. В. Возможности и пределы современных методов диагностики отдаленных метастазов местно-распространенных форм

- рака шейки матки / М.В. Каргополова, С.Я. Максимов, И.В. Берлев и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 2. – С. 172–178.
17. Киселева, М.В. Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении репродуктивной функции онкологических больных / М.В. Киселева, Е.В. Абакушина, А.Ф. Цыб // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1. – С. 108–111.
18. Кудрявцев, Д.В. Биопсия сторожевых лимфатических узлов с использованием отечественного РФП <sup>99m</sup>Tc-технефит в лечении локализованной меланомы кожи / Д.В. Кудрявцев, Г.Т. Кудрявцева, Ю.В. Гуменецкая // Research'n Practical Medicine J. – 2017. - № 1. – С. 66.
19. Кузнецов, С.А. Методы идентификации микрометастазов при злокачественных новообразованиях / С.А. Кузнецов, И.Ж. Шубина, Л.Т. Мамедова и др. // Онкогематология. – 2016. - № 1. – С. 75 – 79.
20. Курунова, И.И. Терминологические аспекты гистологических классификаций при диспластических процессах эпителия шейки матки / И.И. Курунова, Т.Ф. Боровская, Л.П. Ковальская и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 92–98.
21. Лишманов, Ю.Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике: монография / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов. Томск: СТТ (Издательство "СТТ"). – 2010. – 418 с.
22. Новикова, Е.Г. Концепция органосохранного лечения в онкогинекологии / Е.Г.Новикова, Е.А. Ронина, О.В. Чулкова и др. // Практическая онкология. – 2009. – № 2. – С. 86–92.
23. Новикова, Е.Г. Первый опыт применения вспомогательных репродуктивных технологий после радикальной абдоминальной трахелэктомии / Е.Г. Новикова, В.А. Антипов, О.С. Балахонцева // Российский онкологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 40.
24. Полуэктова, Ю.В. Биопсия сторожевого лимфатического узла при первичной меланоме кожи / Ю.В. Полуэктова, Т.К. Харатишвили, Я.В.

- Вишневская и др. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – № 3. – С. 4–11.
25. Рубцова, Н.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки / Н.А. Рубцова, Е. Г. Новикова, К.Б. Пузаков, В.А. Антипов // Российский онкологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 39–45.
26. Рыжкова, Д.В. Позитронная эмиссионная томография в онкогинекологии / Д.В. Рыжкова, В.Л. Винокуров, В.С. Павлова, М.В. Рогачев // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 56.
27. Сидоренко, Ю.С. Транспозиция яичников при раке шейки матки в процессе комбинированного лечения / Ю.С. Сидоренко, О. Е. Левченко, П. А. Крузе // Научные ведомости, серия медицина. – 2012. - № 16. – С. 50–54.
28. Скуридин, В.С. Исследование функциональной пригодности радиофармпрепарата «нанокolloид,  $^{99}\text{mTc-AL}_2\text{O}_3$ » для сцинтиграфического и интраоперационного выявления «сторожевых» лимфатических узлов / В.С. Скуридин, В.И. Чернов, Н.В. Варламова и др. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2015. – № 3. – С. 76 – 80.
29. Смирнов, Ю.А. Ультразвуковая диагностика в оценке местной распространённости рака шейки матки / Ю.А. Смирнов, Т.М. Богачева, Р.Г. Валеев // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 735 – 738.
30. Тарачкова, Е.В. Методы лучевой диагностики и оценки лечения при раке шейки матки / Е.В. Тарачкова, О.Н. Стрельцова, Г.И. Ахвердиева и др. // Онкогинекология. – 2014. – № 3. – С. 32.
31. Трухачева, Н.Г. Оценка степени распространённости рака шейки матки при использовании МРТ / Н.Г. Трухачева, И.Г. Фролова, Л.А. Коломиец и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 64–70.

32. Уразова, Л.Н. Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиопатогенетические аспекты (обзор литературы) / Л.Н. Уразова, И.Г. Видяева // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 31.
33. Фомин, Д.К. Современные инструментальные методы исследования функционального статуса лимфоузлов у женщин, перенесших радикальные операции по поводу злокачественных опухолей малого таза (обзор литературы) / Фомин Д.К., Пятницкий И.А. // Вестник РНЦРР. – 2015. – С. 1–14.
34. Червякова, А.Е. Вторичный лимфостаз нижних конечностей у онкогинекологических больных (обзор литературы) / А.Е. Червякова, В.В. Пасов // Вестник лимфологии. – 2008. – № 1. – С. 5–10.
35. Чернов, В.И. Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов / В.И. Чернов, С.Г. Афанасьев, И.Г. Синилкин и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 5–10.
36. Чернышова, А.Л. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, С.Э. Красильников // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 72–78.
37. Чернышова, А.Л. Формирование запирающего аппарата нижнего сегмента матки у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трансабдоминальной трахелэктомии / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, В.Э. Гюнтер, Т.Л. Чекалин // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 39–44.
38. Abu – Rustum, N.R. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: Technique and review of the literature / N.R. Abu – Rustum, Y. Sonoda, D. Black, et al. // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 103 – P.807–13.
39. Aburel, E. Colpohysterectomy largita subfundica / E. Aburel // Editura Medicala Pub. – 1981. – P. 714 – 21.

40. Arimoto, T. Minimization of curative surgery for treatment of early cervical cancer: a review / T. Arimoto, K. Kawana, K. Adachi et al. // Japanese J. of Clinical Oncol. - 2015. – Vol. 45, № 7. – P. 611–16.
41. Aryana, K. Factors influencing the time of sentinel node visualization in breast cancer patients using intradermal injection of the radiotracer / K. Aryana, M. Aliakbarian, B. Memar et al. // The American J. of Surgery. - 2011. – Vol. 202, №2. – P. 199–202.
42. Aurich, S. A Case of Anaphylaxis to Patent Blue in a Patient with Sentinel Lymph Node Excision / S. Aurich, A.T. Seitz, J. Tomm et al // Iranian J. of Allergy, Asthma and Immunology. – 2016. – Vol. 15, № 6. – P. 547 – 50.
43. Baiocchi, G. Is sentinel node mapping in cervical cancer cost effective? Beyond the detection of node metastasis / G. Baiocchi, H. Mantoan, L.Y. Kumagai et al. // Gynecol. Oncol. – 2017. – Vol. 145, №1. – P. 152.
44. Balaya, V. Early and late morbidity of radical hysterectomy with lymphadenectomy in early-stage cervical cancer: A prospective multicentric cohort of 232 patients / V. Balaya, L. Rossi, C. Ngo et al. // J. of Clinical Oncol. – 2017. – Vol. 35, № 15. – P.7007.
45. Barahmeh, S. Ovarian transposition before pelvic irradiation: Indications and functional outcome / S. Barahmeh, O. Badran, M. Masarweh et al. // J. of Obstetrics & Gynecol. Research. – 2013. – Vol. 39, № 11. – P. 1533–37.
46. Bats, A.S. The Sentinel Node Technique Detects Unexpected Drainage Pathways and Allows Nodal Ultrastaging in Early Cervical Cancer: Insights from the Multicenter Prospective SENTICOL Study / A.S. Bats, P. Mathevet, A. Buenerd et al. // Annals of Surgical Oncol. – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 413–22.
47. Beavis, A. L. Sentinel lymph node detection rates using indocyanine green in women with early-stage cervical cancer / A. L. Beavis, S. Salazar-Marioni, A.K. Sinno et al. // Gynecol. Oncol. – 2016. – Vol. 143, № 2. – P. 302–6.

48. Bekker, J. The historical perspective of the sentinel lymph node concept / J. Bekker, S. Meijer // *Ned Tijdschr Geneeskd* . – 2008. – Vol. 152, №1. – P. 38 – 5.
49. Belitsos, P. Three-dimensional power Doppler ultrasound for the study of cervical cancer and precancerous lesions / P. Belitsos, D. Papoutsis, A. Rodolakis et al. // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecol.* – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 576–81.
50. Bentivegna, E. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review / E. Bentivegna, S. Gouy, A. Maulard et al. // *The Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 240–53.
51. Brown, A.J. Role of cervical cytology in surveillance after radical trachelectomy for cervical cancer / A.J. Brown, J.S. Shah, N.D. Fleming et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 144, № 2. – P. 283 – 85.
52. Buda, A. From Conventional Radiotracer Tc-99m with Blue Dye to Indocyanine Green Fluorescence: A Comparison of Methods Towards Optimization of Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Cervical Cancer for a Laparoscopic Approach / A. Buda, A. Papadia, I. Zapardiel et al. // *Annals of Surgical Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 9. – P. 2959–65.
53. Buda, A. Impact of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Endometrial and Cervical Cancer: Comparison with Conventional Radiotracer 99mTc and/or Blue Dye / A. Buda, C. Crivellaro, F. Elisei et al. // *Annals of Surgical Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 7. – P. 167–72.
54. Cabanas, R.M. The concept of the sentinel lymph node / R.M. Cabanas // *Recent Results Cancer Res.* – 2000. – 157. – P. 109–20.
55. Cabanes, P.A. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast Carcinoma Collaborative Group of the Institut Curie / P.A. Cabanes, R.J. Salmon, J.R. Vilcoq et al. // *Lancet.* – 1992. – Vol. 339, N 8804. – P. 1245–48.

56. Castellsagué, X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer / X. Castellsagué et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 110, № 3. – P. 4–7.
57. Chernov, V. Possibility to use the radiopharmaceutical based on the gamma-aluminum oxide labeled with <sup>99m</sup>Tc to identify sentinel lymph nodes in the experiment / V. Chernov, A. Titskaya, I. Sinilkin et al // *Advanced materials research.* – 2015. – Vol. 1084. – P. 443–46.
58. Chernov, V.I. Experimental study of <sup>99m</sup>Tc-aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection / V.I. Chernov, I. G. Sinilkin, R. V. Zelchan et al // *AIP conference proceedings.* – 2016. – P. 020012–020012–5.
59. Choi, H.J. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis / H.J. Choi, W. Ju, S.K. Myung et al. // *Cancer Science.* - 2010. – Vol. 101, №6. – P. 1471 – 79.
60. Cibula, D. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis / D. Cibula, N.R. Abu-Rustum, L. Dusek et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2012. – Vol. 127, №3. – P. 462–66.
61. Cibula, D. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer—surgical anatomy and proposal for a new classification system / D. Cibula, N.R. Abu-Rustum // *Gynecol. Oncol.* - 2010. – Vol. 116, №1. – P. 33-37.
62. Cibula, D. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer / D. Cibula, N.R. Abu-Rustum, L. Dusek et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2012. – Vol. 124, №3. – P. 496–501.
63. Credie, M.R.E. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study / M.R.E. Credie, K.J. Sharples, C. Paul et al. // *The Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9, № 5. – P. 425 – 34.

64. Daraï, E. Sentinel lymph node biopsy in gynaecological cancers: the importance of micrometastases in cervical cancer / E. Daraï, R. Rouzier, M. Ballester et al. // *Surgical Oncol.* – 2008. – Vol. 17, № 3. – P. 227–35.
65. Dargent, D. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer / D. Dargent et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1994. – Vol. 52. – P. 105.
66. Darin, M.C. Role of Indocyanine Green in Sentinel Node Mapping in Gynecologic Cancer: Is Fluorescence Imaging the New Standard? / M.C. Darin, N.R. Gómez-Hidalgo, S.N. Westin et al. // *Journal of Minimally Invasive Gynecol.* – 2016. – Vol. 23, №2. – P. 186–93.
67. Derks, M. Completing or Abandoning Radical Hysterectomy in Early-Stage Lymph Node–Positive Cervical Cancer: Impact on Disease-Free Survival and Treatment-Related Toxicity / M. Derks, F.A. Groenman, R.C.W. Luc et al // *J. of Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 1015- 20.
68. Ditto, A. The Role of Lymphadenectomy in Cervical Cancer Patients: The Significance of the Number and the Status of Lymph Nodes Removed in 526 Cases Treated in a Single Institution / A. Ditto, F. Martinelli, S.L. Vullo et al. // *Annals of Surgical Oncol.* – 2013. – Vol. 20, № 12. – P. 3948–54.
69. Dursun, P. Oncofertility for gynecologic and non-gynecologic cancers: Fertility sparing in young women of reproductive age / P. Dursun, N.U. Doğan, A. Ayhan // *Critical Reviews in Oncol./Hematol.* – 2014. – Vol. 92, № 3. – P. 258–67.
70. Eftekhari, M. Assessment the diagnostic accuracy of sentinel lymph nodes lymphoscintigraphy using Technetium-99m phytate in breast cancer / M. Eftekhari, D. Beiki, B. Fallahi et al. // *DARU J. of Pharmaceutical Sciences.* – 2009. – Vol. 17, № 2. – P. 83–87.
71. Eiriksson, L.R. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? / L.R. Eiriksson, A. Covens // *Gynaecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 119, № 2. – P. 129–33.

72. Epstein, E. Early-stage cervical cancer: Tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound — A European multicenter trial / E. Epstein, A. Testa, A. Gaurilcikas et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 128, № 3. – P. 449 – 53.
73. Fischerova, D. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer / D. Fischerova, D. Cibula, H. Stenhova et al. // *International J. of Gynecol. Cancer.* – 2008. – Vol. 18, № 4. – P. 766 – 72.
74. Gaurilcikas, A. Early-stage cervical cancer: agreement between ultrasound and histopathological findings with regard to tumor size and extent of local disease / A. Gaurilcikas, D. Vaitkiene, A. Cizauskas et al. // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecol.* – 2011. – Vol. 38, № 6. – P. 707 – 15.
75. Gould, E.A. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid / E.A. Gould, T. Winship, P.H. Philbin et al. // *Cancer.* – 1960. – 13. – P. 77–8.
76. Gouy, S. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET / S. Gouy, P. Morice, F. Narducci et al. // *The Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13, № 5. – P. 212–20.
77. Grove, N. Extensive tattoos mimicking lymphatic metastasis on positron emission tomography scan in a patient with cervical cancer / N. Grove, M. Zheng, R.E. Bristow et al. // *Obstetrics & Gynecol.* – 2015. – Vol. 126, № 1. – P. 182–85.
78. Grueneisen, J. Integrated PET/MRI for whole-body staging of patients with primary cervical cancer: preliminary results / J. Grueneisen, B.M. Schaarschmidt, M. Heubner et al. // *European J. of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* – 2015. – Vol. 42, № 12. – P. 1814–24.
79. Habal, N. The use of sentinel lymphadenectomy to identify candidates for postoperative adjuvant therapy of melanoma and breast cancer / N. Habal, A.E. Giuliano, D.L. Morton // *Semin Oncol.* – 2001. – Vol. 28, № 1. – P. 41 - 51.

80. Helpman, L. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer / L. Helpman, R. Kupets, A. Covens et al. // *Br J Cancer*. – 2013. - Vol. 110, № 3. – P. 609–615.
81. Hillner, B.E. 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, B.A. Siegel, D. Liu et al. // *J. of Clinical Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 2155 – 61.
82. Hitoshi, N. Prospective Study of Sentinel Lymph Node Biopsy Without Further Pelvic Lymphadenectomy in Patients With Sentinel Lymph Node–Negative Cervical Cancer / N. Hitoshi, S. Okamoto, T. Otsuki et al. // *Gynecol. Cancer*. – 2012. – Vol. 22, № 7. – P. 1244–50.
83. Höckel, M. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy / M. Höckel, L.C. Horn, E. Tetsch, J. Einkenkel // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 125, № 1. – P. 168–74.
84. How, J. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer / J. How, W.H. Gotlieb, J.Z. Press et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 137, № 3. – P. 436 – 42.
85. Ionescu, S. Recurrence rates after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy / S. Ionescu et al. // *Surgical Oncol.* – 2016. – Vol. 42, № 9. – P. 158.
86. Jager, G.J. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging / G.J. Jager, J.O. Barentsz, P.B. Van Vierzen et al. // *Radiology*. – 1996. – Vol. 201, № 1. – P. 185–93.
87. Jewell, E. L. 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, J.J. Huang, N.R. Abu-Rustum et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 133, № 2. – P. 274–77.

88. Kadkhodayan, S. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature / S. Kadkhodayan, M. Hasanzadeh, G. Treglia et al. // *J. of Surgical Oncol. (EJSO)*. – 2015. – Vol. 41, № 1. – P. 1–20.
89. Kara, P.P. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye / P.P. Kara, B. Caner, M. Gültekin et al. // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 487–94.
90. Karakatsanis, A. 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 meta-analysis of earlier studies / A. Karakatsanis, P.M. Christiansen, L. Fischer et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2016. – Vol. 157, № 2. – P. 281–94.
91. Kashima, K. Analysis of the complications after radical hysterectomy for stage IB, IIA and IIB uterine cervical cancer patients / K. Kashima, T. Yahata, K. Fujita, K. Tanaka // *J. of Obstetrics & Gynecol. Research*. – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 555–59.
92. Katki, H.A. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. / H.A. Katki, W.K. Kinney, B. Fetterman et al. // *The Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, № 7. – P. 663 – 72.
93. Kitajima, K. Low-dose non-enhanced CT versus full-dose contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for the diagnosis of uterine cancer recurrence / K. Kitajima, K. Suzuki, Y. Nakamoto et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – P. 1490–98.
94. Krag, D.N. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma / D.N. Krag, S.J. Meijer, D.L. Weaver et al. // *Arch Surg*. – 1995. – Vol. 130, N 6. – P. 654–8; discussion 659–60.

95. Lennox, G.K. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? / G.K. Lennox, A. Covens // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 144, № 1. – P. 16–20.
96. Lin, G. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T / G. Lin, K.C. Ho, J.J. Wang et al. // *J. of Magnetic Resonance Imaging.* – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 128 – 35.
97. Louie, K. S. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries / K. S. Louie, S. De. Sanjose, M. Diaz et al. // *Br J Cancer.* – 2009. – Vol. 100, № 7. – P. 1191 – 97.
98. Lukas, R. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer / R. Lukas, R. Helena, H.M. Jiri et al. // *Expert Review of Anticancer Therapy.* – 2013. – Vol. 13, № 7. – P. 861–70.
99. Maneo, A. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience / A. Maneo, M. Sideri, G. Scambia et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 123, № 3. – P. 557 –60.
100. Mangler, M. Pattern of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy / M. Mangler, M. Lanowska, C. Köhler et al. // *Int J. Gynecol Cancer.* – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 130–4.
101. Marchiolo, P. Neoadjuvant chemotherapy and vaginal radical trachelectomy for fertility-sparing treatment in women affected by cervical cancer (FIGO IB-IIA1) / P. Marchiolo, J.D. Tigaud, S. Costantini et al // *Gynecol. Oncol.* – 2011 – Vol. 122, № 3. – P. 484–90.
102. Marchiolè, P. Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma / P. Marchiolè, A. Buénerd, J.Y. Scoazec et al. // *Cancer.* – 2004. – Vol. 15, № 100. – P. 2154–9.

103. Mathevet, P. Fertility preservation in early cervical cancer / P. Mathevet, Laszlo de Kaszon E, Dargent D. // *Gynecol. Obstet Fertil.* – 2003. – Vol. 31, № 9. – P. 706–12.
104. Mathevet, P. Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: Results of a randomized prospective, multicenter study (Senticol 2) comparing adding pelvic lymph node dissection vs sentinel node biopsy only / P. Mathevet // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 145, № 1. – P. 2–3.
105. Mayr, N.A. Ultra-early predictive assay for treatment failure using functional magnetic resonance imaging and clinical prognostic parameters in cervical cancer / N.A. Mayr, W.T.C. Yuh, D. Jajoura et al. // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116, № 4. – P. 903 – 12.
106. Memar, B. Sentinel node mapping for early breast cancer patients using <sup>99m</sup>Tc-phytate: Single center experience on 165 patients / B. Memar, V.R. Dabbagh Kakhki, A. Jangjoo et al. // *J. of Nuclear Medicine.* – 2012. – Vol. 20, № 2. – P. 25–29.
107. Mitchell, D.G. 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, B. Snyder, F. Coakley et al. // *J. of Clinical Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 36. – P. 5687–94.
108. Niikura, H. Prospective Study of Sentinel Lymph Node Biopsy Without Further Pelvic Lymphadenectomy in Patients With Sentinel Lymph Node–Negative Cervical Cancer / H. Niikura, S. Okamoto, T. Otsuki et al. // *J. of Gynecol. Cancer .* – 2012. – Vol. 22, № 7. – P. 1244–50.
109. Nishio, H. Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women / H. Nishio, T. Fujii, K. Kameyama et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 115. – P. 51–55.
110. Nishio, H. Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early-stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies / H.

- Nishio, T. Fujii, J. Sugiyama et al. // *Human reproduction*. - 2013. – Vol. 28, №7. – P. 1793–8.
111. Noyes, N. Fertility considerations in the management of gynecologic malignancies / N. Noyes, J.M. Knopman, K. Long et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 120, № 3. – P. 326–33.
112. Oda, Y. Risk factors for persistent low Bladder Compliance After Radical Hysterectomy / Y. Oda, Y. Todo, S. Hanley et al. // *International Journal of Gynecol. Cancer*. – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 167–72.
113. Ogawa, S. Sentinel node detection with <sup>99m</sup>Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy / S. Ogawa, H. Kobayashi, S. Amada et al. // *J. of Clinical Oncol.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 52–58.
114. Ohba, Y. Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer / Y. Ohba, Y. Todo, N. Kobayashi et al. // *International J. of Clinical Oncol.* – 2011. – Vol. 16, № 3. – P. 238–43.
115. Okugawa, K. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review / K. Okugawa, H. Kobayashi, K. Sonoda, et al. // *J. of Clinical Oncol.* – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 340–46.
116. Onal, C. Prognostic value of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy / C. Onal, O.C. Guler, M. Reyhan, A.F. Yapar // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 137, № 1. – P. 40–6.
117. Petignat, P. Pregnancy after trachelectomy: a high-risk condition of preterm delivery. Report of a case and review of the literature / P. Petignat, C. Stan, E. Megevand, D. Dargent // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 94, № 2. – P. 575–7.
118. Plante, M. Bulky Early-Stage Cervical Cancer (2-4 cm Lesions): Upfront Radical Trachelectomy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-

- Preserving Surgery: Which Is the Best Option? / M. Plante // *J. of Gynecol. Cancer.* – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 722–28.
119. Plante, M. The vaginal radical trachelectomy: an update of series of 125 cases and 106 pregnancies / M. Plante, J. Gregoire, M.C. Renaud, M. Roy // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 121. – P. 290–7.
120. Plentl, A.A. Lymphatic system of the female genitalia. The morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy / A.A. Plentl, E.A. Friedman // *Major Probl Obstet Gynecol.* – 1971. – Vol. 1. – P. 1 – 223.
121. QiLuM, M. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by total laparoscopic radical trachelectomy in stage IB1 cervical cancer / M. QiLuM, Y. Zhang, S. Wang et al. // *Fertility and Sterility.* – 2014 – Vol. 101, № 3. – P. 812–17.
122. Ramirez, P.T. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer / P.T. Ramirez, A. Jhingran, H.A. Macapinlac et al. // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117, № 9. – P. 1928–34.
123. Ramirez, P.T. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? / P.T. Ramirez, R Pareja, G.J. Rendón et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 132, № 1. – P. 254–59.
124. Rob, L. Oncologic outcome of less radical surgery versus radical hysterectomy C1 in small early stage I cervical cancer / L. Rob, H. Robova, M. Pluta et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 141, № 1. – P. 122.
125. Robova, H. Review of Neoadjuvant Chemotherapy and Trachelectomy: Which Cervical Cancer Patients Would Be Suitable for Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Sparing Surgery? / H. Robova, L. Rob, M.J. Halaska et al. // *Current Oncol. Reports.* – 2015. – Vol. 19, № 132. – P. 656–67.
126. Rockall, A.G. Diagnostic performance of nanoparticle – enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with

- endometrial and cervical cancer / A.G. Rockall, S.A. Sohaib, M.G. Harisinghani et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 12. – P. 2813–21.
127. Roy, M. Pregnancies after vaginal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer / M. Roy, Plante M. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 179, № 6. – P. 1491–6.
128. Ruscito, I. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes—A Meta-Analysis / I. Ruscito, M.L. Gasparri, E.I. Braicu et al. // *Annals of Surgical Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 11. – P. 3749–56.
129. Sappey, P. Tumors of the corpus uteri; necessity of systematic examination / P. Sappey, Fabre, M. Cointe // *Bull Fed Soc. Gynecol. Obstet Lang Fr.* – 1950. – Vol. 2, № 3. – P. 337–8.
130. Saslow, D. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer / D. Saslow, D. Solomon, H.W. Lawson et al. // *Cancer j. of clinicians.* – 2012. – Vol. 62, № 3. – P. 147 – 72.
131. Saso, S. Radical trachelectomy: need for a randomized controlled trial? / S. Saso, J. Chatterjee, J.R. Smith. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2012. – Vol. 91, № 6. – P. 758.
132. Schaafsma, B.E. Randomized comparison of near-infrared fluorescence lymphatic tracers for sentinel lymph node mapping of cervical cancer / B.E. Schaafsma, J.R. van der Vorst, K.N. Gaarenstroom et al. // *Gynaecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 127, № 1. – P. 126–30.
133. Schmeler, K.M. Conservative management of early stage cervical cancer: Is there a role for less radical surgery? / K.M. Schmeler, M. Frumovitz, P.T. Ramirez // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 120, № 3. – P. 321–25.
134. Serati, M. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study / M. Serati, G. Siesto, S. Carollo et al. // *J. of*

- Obstetrics & Gynecol. and Reproductive Biol. – 2012. – Vol. 165, № 1. – P. 86–90.
135. Shah, M. Therapeutic role of lymphadenectomy for cervical cancer / M. Shah, S.N. Lewin, I. Deutsch et al. // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117, № 2. – P. 310–17.
136. Silva, L.B. Sentinel Node Detection in Cervical Cancer With (99m)Tc-Phytate / L.B. Silva, A.L. Silva-Filho, P. Traiman // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 97, № 2. – P. 588–95.
137. Sinilkin, I. Experimental investigation of <sup>99m</sup>Tc-nanotech used for lymph nodes visualization / I. Sinilkin, V. Chernov, A. Titskaya et al. // *Advanced materials research*. – 2015. – Vol. 1084. – P. 389–92
138. Sinilkin, I. Using nanotech radiopharmaceutical for the visualization of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer / I. Sinilkin, V. Chernov, A. Chernishova et al. // *Advanced materials research*. – 2015. – Vol. 1084. – P. 540–44.
139. Smith, A.L. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: What percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy? / A.L. Smith, M. Frumovitz, K.M. Schmeler et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 119, № 2. – P. 183–86.
140. Smith, J. R. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma / J. R. Smith, D.C.M. Boyle, D.J. Corless et al. // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1997. – Vol. 104, №1 0. – P. 1196–200.
141. Sun, L. Is transvaginal elastography useful in pre-operative diagnosis of cervical cancer? / L. Sun, C. Ning, Y. Liu et al. // *European J. of Radiol.* - 2012. – Vol. 81, № 8. – P. 888 – 92.
142. Tinelli, R. Robotics Versus Laparoscopic Radical Hysterectomy with Lymphadenectomy in Patients with Early Cervical Cancer: A Multicenter Study / R. Tinelli, M. Malzoni, F. Cosentino et al. // *Annals of Surgical Oncol.* – 2011. – Vol. 18, № 9. – P. 2622–28.

143. Tokunaga, H. Outcomes of abdominal radical trachelectomy: results of a multicenter prospective cohort study in a Tohoku Gynecologic Cancer Unit / H. Tokunaga, Y. Watanabe, H. Niikura et al. // J. of Clinical Oncol. – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 776–80.
144. Tsikouras, P. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging / P. Tsikouras, S. Zervoudis, B. Manav et al. // J. BUON. – 2016. – Vol. 21, №2. – P. 321 – 25.
145. Ungar, L. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility / L. Ungar, J.R. Smith, L. Pálfalvi et al // Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 108, № 3. – P. 811–14.
146. Ungár, L. Surgical treatment of lymph node metastases in stage IB cervical cancer. The laterally extended parametrectomy (LEP) procedure: experience with a 5 year follow-up / L. Ungár, L. Pálfalvi, L. Tarnai et al. // Gynecol. Oncol. – 2011. – Vol. 123, № 2. – P. 337–41.
147. Unkart, J.T. Tc-99m tilmanocept versus Tc-99m sulfur colloid in breast cancer sentinel lymph node identification: Results from a randomized, blinded clinical trial / J.T. Unkart, A. Hosseini, A.M. Wallace // J Surg. Onco. – 2017. – Vol. 10. – 10.1002.
148. Verheijen, R.H.M. Минимально - инвазивное лечение с сохранением фертильности при раке шейки матки / R.H.M. Verheijen // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 25–27.
149. Vieira, M.A. Radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: A comparison of laparotomy and minimally invasive surgery / M.A. Vieira, G.J. Rendón, M. Munsell et al. // Gynecol. Oncol. – 2015. – Vol. 138, № 3. – P. 585–89.
150. Wright, J.D. Comparative effectiveness of minimally invasive and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer / J.D. Wright, T.J. Herzog, A.I. Neugut et al. // Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 127, № 1. – P. 11–17.

151. Wu, C.J. Radical trachelectomy for early stage cervical cancer: A case series and literature review / C.J. Wu, W.C. Chang, C.H. Chen et al. // J. of Obstetrics and Gynecol. – 2017. – Vol. 56, № 2. – P. 143 – 46.
152. Xiong, L. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: A meta-analysis on detection rate and diagnostic performance / L. Xiong, E. Gazyakan, W. Yang et al. // J. of Surgical Oncol. (EJSO). – 2014. – Vol. 40, № 7. – P. 843–49.
153. Xu, X. Diagnosis performance of positron emission tomography-computed tomography among cervical cancer patients / X. Xu / J. of X-Ray Science and Technology. – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 531–36.
154. Xue, Y. Detection of survivin expression in cervical cancer cells using molecular beacon imaging: new strategy for the diagnosis of cervical cancer / Y. Xue, R. An, D. Zhang et al. // European J. of Obstetrics & Gynecol. and Reproductive Biol. – 2011. – Vol. 159, № 1. – P. 204 – 8.
155. Yamamoto, S. Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in breast cancer patients using ultrasonography-guided direct indocyanine green dye-marking by real-time virtual sonography constructed with three-dimensional computed tomography-lymphography / S. Yamamoto, N. Maeda, K. Yoshimura et al. // Breast. – 2013. – Vol. 22, № 5. – P. 933–7.
156. Yildirim, Y. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings / Y. Yildirim, S. Sehirali, M.E. Avci et al. // Gynecol. Oncol. – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 154 – 59.
157. Zada, A. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the magnetic technique / A. Zada, M.C.L. Peek, M. Ahmed et al. // Br J Surg. – 2016. – Vol. 103, № 11. – P. 1409 – 19.
158. Zhang, D. A new method of surgical margin assuring for abdominal radical trachelectomy in frozen section / D. Zhang, H. Ge, J. Li et al. // J. of Cancer. – 2015. – Vol. 51, № 6. – P. 734–41.

159. Zhao, C. Analysis of the risk factors for the recurrence of cervical cancer following ovarian transposition / C. Zhao, J.L. Wang, S.J. Wang et al. // European J. of Gynaecol. Oncol. – 2013. – Vol. 34, № 2. – P. 124–27.