

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

На правах рукописи

МКРТЧЯН
Гайк Багратович

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

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Берлев Игорь Викторович
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Эпидемиология, заболеваемость, смертность и выживаемость больных раком шейки матки	12
1.2 Факторы прогноза рака шейки матки.....	15
1.3. Лимфогенное метастазирование при раке шейки матки.....	17
1.4 Методы диагностики лимфогенных метастазов при раке шейки матки.....	18
1.5 Хирургическое лечение рака шейки матки и современная классификация радикальной гистерэктомии	22
1.6. Концепция сигнального лимфатического узла и методы его определения	26
1.6.1 Применение препарата индоцианина зеленого в клинической практике	30
1.6.2 Применение индоцианина зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки	32
1.6.3 Ультрастадирование.....	47
1.6.4 Топография сигнального лимфатического узла у больных раком шейки матки	49
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
2.1 Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование.....	51
2.2 Методы клинического стадирования	60
2.3 Хирургическое лечение больных раком шейки матки с детекцией сигнальных лимфатических узлов флуоресцентным методом с индоцианином зеленым.....	62
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	75
3.1 Чувствительность, специфичность и точность методов лучевой диагностики в определении регионарного лимфогенного метастазирования у больных раком шейки матки	75

3.2 Топическая анатомия выявленных сигнальных лимфатических узлов	79
3.3 Чувствительность, специфичность и точность флуоресцентного метода в картировании сигнального лимфатического узла.....	82
3.4 Определение объёма хирургического вмешательства в зависимости от состояния сигнальных лимфатических узлов.....	88
3.5 Вероятные факторы, влияющие на частоту выявления сигнальных лимфатических узлов.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В 2018 г. в мире диагностировано 18 миллион новых случаев онкологических заболеваний, из них около 1,4 млн. приходится на онкогинекологические заболевания [63].

По данным статистической службы GLOBOCAN 2018 (международная федерация по исследованию онкологических заболеваний) рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место в мире в структуре злокачественных новообразований у женщин после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких [63].

Наибольший удельный вес в структуре онкологических заболеваний женщин имеют злокачественные новообразование репродуктивных органов (39,2%), при этом злокачественные опухоли половых органов составляют 18,2% [1].

В России рак шейки матки встречается в 5,3 % случаев и занимает пятое место после рака молочной железы (21%), рака кожи (14,4%), рака тела матки (7,7) и рака ободочной кишки (7,1%) [8].

За период 1991-2016 гг. в России отмечается прирост стандартизованных показателей – 44% [1].

Удельный вес заболеваемости РШМ при I стадии составляет 35,0%, II – 30,6%, III – 23,5%, IV – 9,3% [8].

Известно, что основными прогностическими факторами при ранних стадиях РШМ являются размеры опухоли, глубина стромальной инвазии, гистологический тип, дифференцировка опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии и метастатическое поражение лимфатических узлов [30].

Метастатическое поражение лимфатических узлов является наиболее неблагоприятным фактором прогноза у больных РШМ, влияющим на частоту рецидивов и тем самым на общую и безрецидивную выживаемость.

Установлено, что у больных РШМ IA и IB стадий частота метастазирования в лимфоузлы составляет 0,5-16% и 15-31% соответственно [132].

Исследованиями М. Frumovitz и J. Kodama подтверждено, что вовлеченность параметриев в опухолевый процесс при РШМ IA2 и IB1 стадиях при величине опухоли не более 2 см составляет 0-7,8% и 4-14,5% соответственно [64,78].

В связи с тем, что метастатическое поражение лимфоузлов у больных РШМ IA стадии происходит лишь у 0-7,8%, становится очевидным, что проведение тазовой лимфаденэктомии в большинстве случаев не целесообразно [109]. Актуальность этого положения подтверждается анализом данных многочисленных отечественных и зарубежных исследований, показывающих высокую частоту осложнений у больных, перенесших лимфаденэктомию, как-то: кровотечение, нейрососудистые травмы, лимфокисты, лимфостаз, лимфедемы и др. [67].

Рутинная диагностика поражения лимфатических узлов при РШМ в основном базируется на данных, предоставляемых компьютерной (КТ) и магниторезонансной томографией (МРТ). В то же время чувствительность КТ и/или МРТ недостаточно высока, в связи с тем, что интерпретация состояния пораженных лимфоузлов базируется в основном на описании их размеров и структурных изменений, что может привести к ложноположительным и ложноотрицательным результатам [92].

В связи с этим, в настоящее время становится актуальным определение т.н. сигнального лимфатического узла (СЛУ) при раннем РШМ как в диагностических целях, так и для планирования дальнейшего лечения.

Сигнальный лимфатический узел представляет собой лимфоузел, который стоит первым на пути лимфооттока от злокачественной опухоли [43].

Детекция и биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) с последующим патоморфологическим исследованием является инвазивным диагностическим методом, который позволяет планировать дальнейший объем оперативного вмешательства, а именно, целесообразность проведения лимфаденэктомии и/или радикальной операции, а также дальнейшую тактику лечения больных с опухолями женских репродуктивных органов.

В то же время вопрос детекции и БСЛУ у больных РШМ остается дискуссионным, в связи с отсутствием мультицентровых исследований, а также с отсутствием отечественных клинических рекомендаций и стандартов по картированию СЛУ.

Все вышеприведенные положения определяют актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

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

Задачи исследования:

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

Научная новизна исследования

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

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

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

Положения, выносимые на защиту

1. Флуоресцентный метод с использованием препарата индоцианина зеленого позволяет с высокой эффективностью выявлять сигнальные лимфатические узлы у больных раком шейки матки IA1 - II A1 стадий.
2. Детекция сигнальных лимфатических узлов со срочным гистологическим исследованием дает возможность точной оценки статуса регионарных лимфатических узлов, улучшения эффективности стадирования заболевания и интраоперационной индивидуализации объема оперативного вмешательства у больных РШМ IA1 - II A1 стадий.

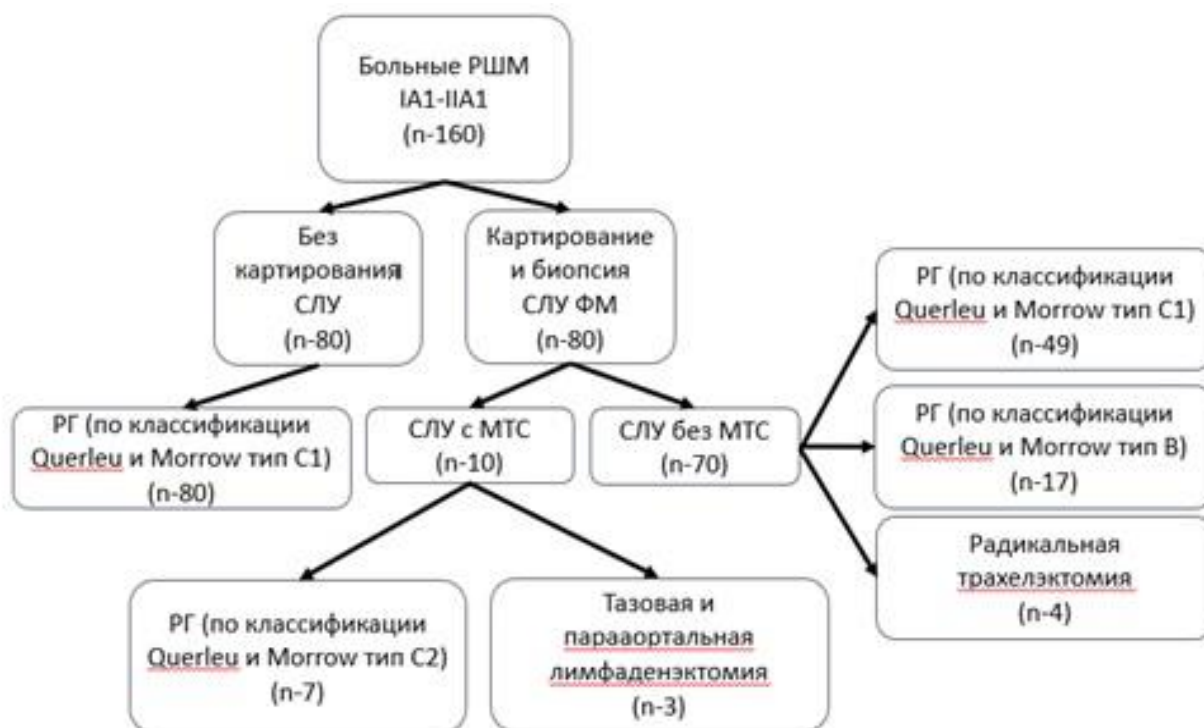
Материалы и методы исследования

С 2012 по 2018 г. проанализированы результаты обследования и лечения в хирургическом онкогинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 160 больных с морфологически верифицированным диагнозом РШМ с клинически установленными стадиями IA1–IIA1 по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

В основную группу вошли 80 больных, которые в период с 2016-2018 г. получили специализированное хирургическое лечение с использованием флуоресцентного метода препаратом ICG для детекции и биопсии СЛУ, целью которых являлась оценка статуса лимфатических узлов.

Группу сравнения составили 80 пациенток, которые в период с 2012-2015 г. оперировались в объеме лапароскопической радикальной нервосберегающей гистерэктомии, без применения методов по картированию СЛУ (рисунок 1).

Дизайн исследования



РГ – радикальная гистерэктомия; СЛУ – сигнальный лимфатический узел;

МТС- Метастатическое поражение.

Рисунок 1. Дизайн исследования.

Все больные были оперированы лапароскопическим методом с использованием видеокамеры высокого разрешения, инсуффляции, источника освещения, маточного манипулятора, стандартных инструментов стандартной длины, электрохирургической аппаратуры и ультразвукового скальпеля (Harmonic). Критерием включения в исследования являлся морфологически верифицированный РШМ с клинически установленными стадиями IA1–IIA1.

Критериями исключения из исследования являлись:

- Клинические стадии РШМ > IIA1.
- Наличие инвазии в параметрии по данным МРТ малого таза.
- Выявленные при МРТ увеличенные забрюшинные лимфоузлы >14 мм с интерпретацией о явно метастатических поражениях и/или структурных изменениях.
- Наличие отдаленных метастазов.
- Наличие в анамнезе хирургического или лучевого лечения по поводу РШМ.
- Первично-множественные опухоли.

Клиническое стадирование РШМ проводилось по системе TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 года) [82].

Всем пациенткам проводилась МРТ малого таза с внутривенным контрастным усилением и ультразвуковое исследование малого таза (основная группа) для оценки статуса регионарных лимфоузлов.

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

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

Внедрение результатов

Работа выполнена в научном отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Рекомендации и основные положения диссертации внедрены в клиническую работу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Теоретическая и практическая значимость

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

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

Личный вклад автора

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

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации представлены на II национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 14-16 февраля 2018 года); IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи – 2018» (Санкт-Петербург, 05-08 июля 2018 года); на IX международном научном конгрессе «Оперативная гинекология-новые технологии» (Санкт-Петербург 24-27 октября 2018 года); III национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 12-14 февраля 2019 года).

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

Объем и структура диссертации

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

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, заболеваемость, смертность и выживаемость больных раком шейки матки

В 2018 году по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), выявлено 569,847 новых случаев РШМ [63]. Число умерших женщин от РШМ достигло 311,365, что составляет 7,5% от общей смертности женского населения.

Важно отметить, что более 80% всех случаев заболеваемости приходится на развивающиеся страны.

От всех злокачественных заболеваний среди женского населения на долю РШМ приходится 6,6% (рисунок 2) [63].

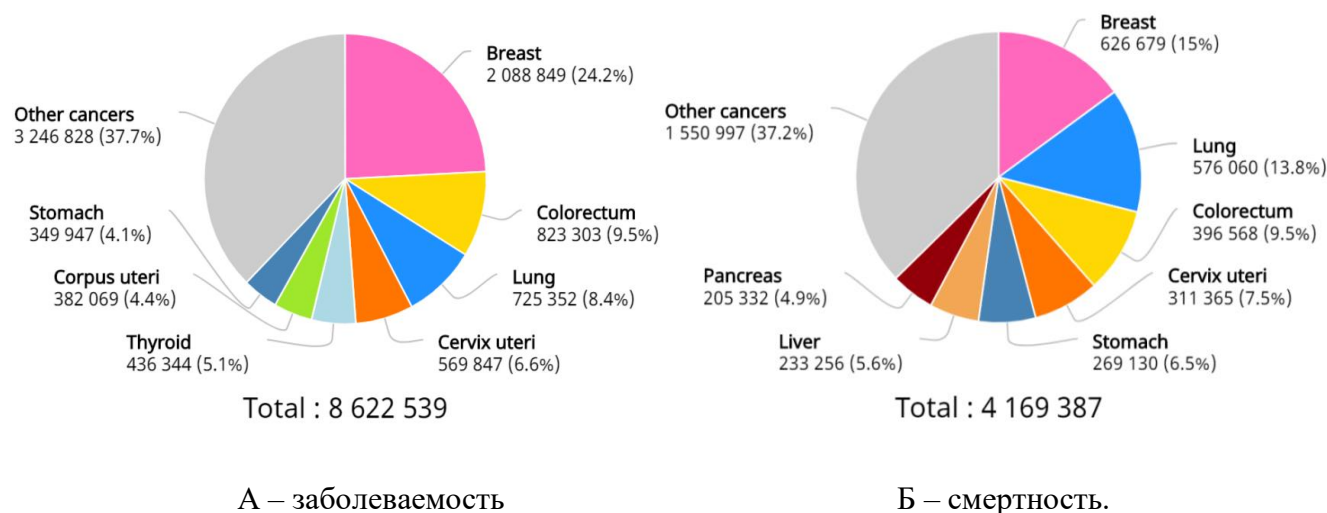


Рисунок 2. Заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей
женского населения.

В общей структуре онкологической заболеваемости РШМ занимает 6-е место, а среди органов репродуктивной системы – третье (14%) после рака молочной железы (54,5%) и эндометрия (19,3%) [63].

В России среди женщин РШМ встречается в 5,3 % и занимает 5-е место после рака молочной железы (21,0%), рака кожи (14,4%), рака тела матки (7,75%) и рака ободочной кишки (7,1%) (рисунок 3) [8].

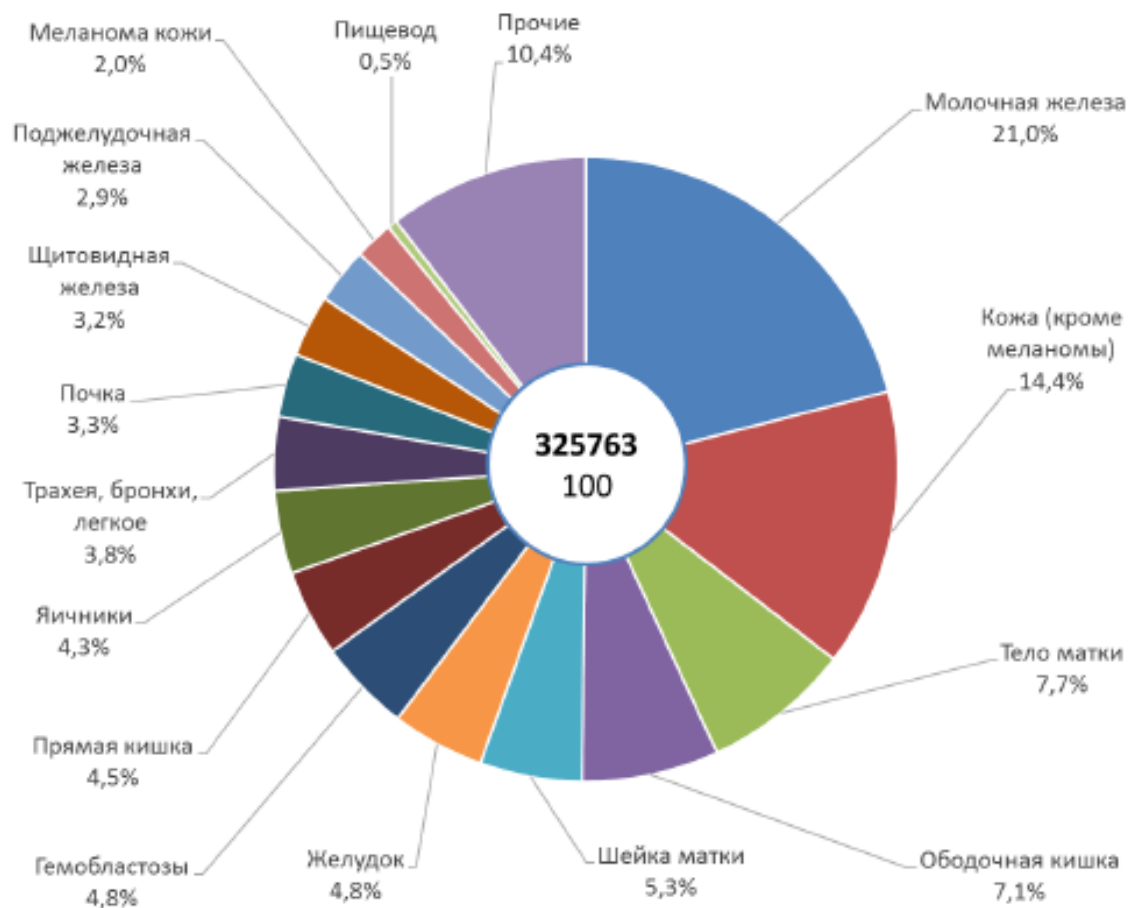


Рисунок 3. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2017 г. (Каприн А.Д., 2018)

В России, в том числе в Санкт-Петербурге, сохраняется высокая заболеваемость РШМ, что свидетельствует об отсутствии программ скрининга в стране [13,14,16] (рисунок 4).

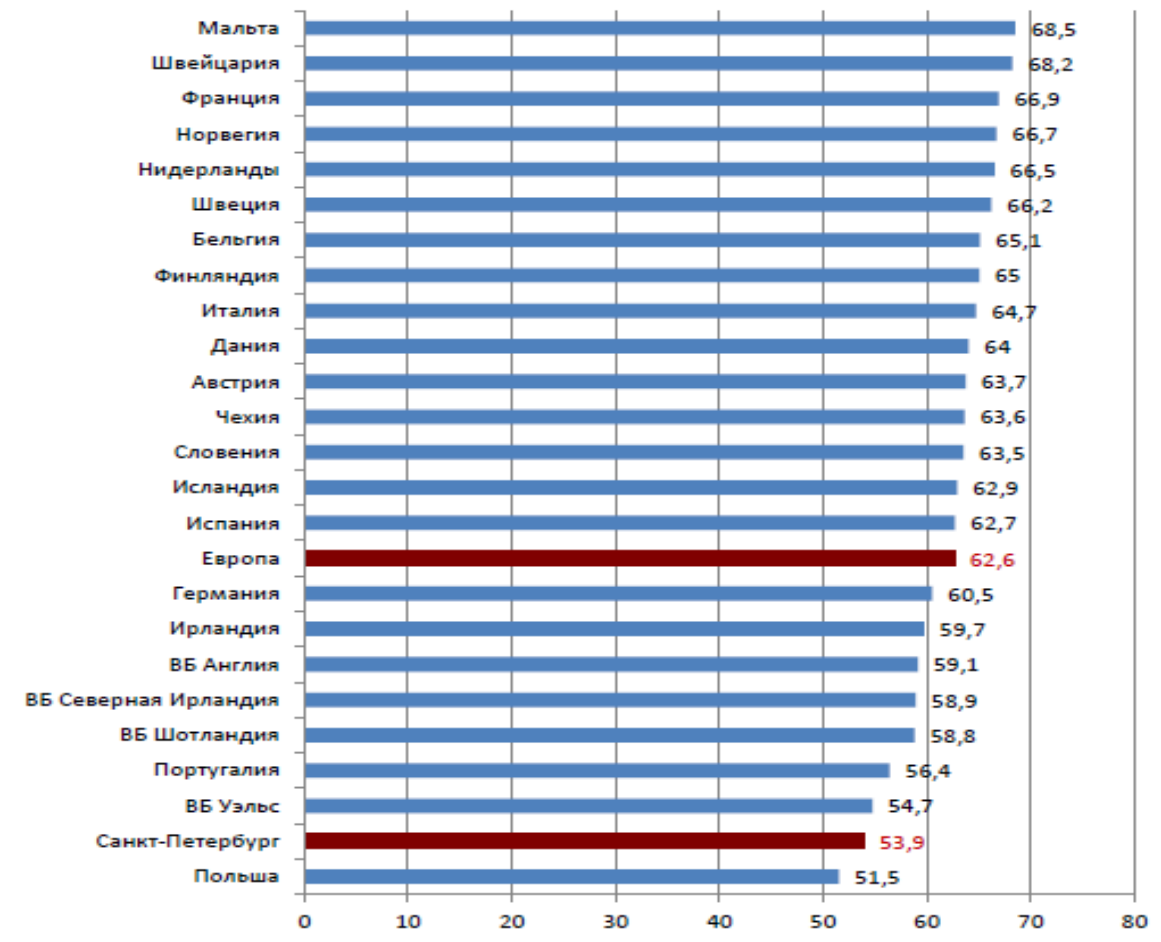


Рисунок 4. Ранговое распределение 5-летней относительной выживаемости больных РШМ в Европейских странах и Санкт-Петербурге [16].

Рак шейки матки наиболее часто встречается у женщин молодого возраста. За последние 10 лет возраст РШМ <<помолодел>> на два года, а средняя продолжительность жизни больных увеличилась только на один месяц. В 2003 г. средний возраст заболевших составил 53 года, в 2018 г. – 51,9 года, умерших 59,6 лет против 57,7 лет соответственно.

В России в структуре смертности РШМ является причиной смерти 24,3% женщин в возрасте от 30 до 39 лет и 13,7% женщин в возрасте от 40 до 49 лет [1,8].

В 2016 г., по данным официальной отчетности, удельный вес заболеваемости РШМ при I стадии составил 35,0%, II – 30,6%, III – 23,5%, IV – 9,3% [8].

Доказано, что РШМ развивается в течение долгого времени. С целью выявления преинвазивных и инвазивных форм РШМ активно проводятся

скрининговые программы. Цитологическое исследование шейки матки дает возможность диагностировать фоновые изменения (дисплазия, преинвазивные и инвазивные формы РШМ [18,23].

Среди факторов риска развития РШМ наибольшее значение имеет персистенция папилломавирусной инфекции человека [38,9].

Более того, вирус папилломы человек является необходимой причиной инвазивного рака шейки матки во всем мире. При РШМ вирус папилломы человека (ВПЧ) выявляется в 99,7% случаях [130].

К высокоонкогенным типам ВПЧ относятся 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 [54,84]. 16-ый тип ВПЧ в основном ассоциируется с плоскоклеточной формой РШМ, тогда как 18 тип с аденокарциномой, отличающейся более агрессивным течением [36,53,54].

К кофакторам риска развития РШМ относятся: раннее начало половой жизни, наличие в анамнезе вирусных и инфекционных заболеваний, полигамия, несоблюдение гигиены половых органов, дефицит витаминов А и С, курение табака, иммунодефицитные состояния и др. [5,19,20,114].

1.2 Факторы прогноза рака шейки матки

Известно, что основными прогностическими факторами при ранней стадии РШМ являются: стадия заболевания, размеры опухоли, глубина стромальной инвазии, гистологический тип, дифференцировка опухоли, а также наличие лимфоваскулярной инвазии и метастатическое поражение лимфатических узлов [30].

5-летняя выживаемость больных РШМ при IA-IV стадиях составляет 93% и 80%, тогда как при IIA, IIB и IIIB 63%, 58% и 32% соответственно [102].

Метастатическое поражение лимфоузлов является наиболее неблагоприятным фактором прогноза при РШМ, увеличивающим частоту рецидивов и тем самым влияющим на общую и безрецидивную выживаемость. В то

же время установлено, что у больных РШМ IA и IB стадий частота метастазирования в лимфатических узлах – 0-16% и 15-31% соответственно [132].

Полученные данные исследователей показали, что при РШМ IA1 стадии риск метастазирования в региональные лимфоузлы не превышает 0,5-1.9% [41,61].

Исследованиями М. Frumovitz и J. Kodama подтверждено, что при раннем раке шейки матки вовлеченность параметриев в опухолевый процесс при стадиях IA2 и IB1 при величине опухоли <2 см составляет 0-7,7% и 4-14% соответственно [64,78].

Основными видами лечения инвазивного рака шейки матки является хирургическое лечение и лучевое лечение и их комбинации.

При инвазивных формах РШМ ранних стадий хирургический метод лечения является основным.

При IA1 стадии нет стандартных подходов к лечению. Согласно современным рекомендациям, объемы операции могут варьировать от конизации и трахелэктомии до гистерэктомии.

По данным других исследователей частота метастатических поражений в тазовые лимфоузлы у пациентов РШМ IA1 стадии встречается лишь в 1% случаев [80].

С учетом возможного лимфогенного метастазирования при IA2 стадии, к операции должна быть дополнена лимфодиссекцией. Однако частота метастазирования в лимфатические узлы при IA2 составляет 0-9.7% [7,40]. С учетом низкой частоты метастазирования в лимфатические узлы таза при РШМ лимфодиссекция может оказаться чрезмерной по объему операции и привести к необоснованным осложнениям и ухудшению качества жизни женщин.

При соблюдении полной радикальности оперативного лечения показатели 5-летней выживаемости приближаются к 100% [6].

За последние 20 лет широко обсуждается и применяется лапароскопический доступ в лечении больных РШМ ранних стадий.

Неоспоримыми преимуществами лапароскопического метода являются: минимальная травма, снижение частоты послеоперационных осложнений, ранняя послеоперационная реабилитация больных. Преимуществом использования лапароскопии в лечении больных РШМ также является более детальная визуализация операционного поля, позволяющая выполнять тщательную и бескровную диссекцию клетчаточных пространств, также сохранять нервные структуры малого таза [3,4,44,65].

1.3 Лимфогенное метастазирование при раке шейки матки

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов является основным фактором прогноза у больных РШМ [2 - Антипов, 10 - Кузнецов].

При метастатическом поражении лимфатических узлов малого таза общая 5-летняя выживаемость снижается на 15–30%.

Распространение метастазов может быть, как односторонним, так и двусторонним. В случае одностороннего поражение 1-3 лимфоузлов у 30–50% больных наступает прогрессирование заболевания, при наличии 4 метастатических лимфатических узлов в 68% наблюдений [11].

При обнаружении множественных двусторонних метастатически пораженных лимфоузлов риск местного рецидива увеличивается вдвое в сравнении с группой пациенток с односторонней локализацией метастазов [71].

Лимфогенное метастазирование при РШМ в основном обнаруживаются в шести группах регионарных лимфоузлов: парацервикальные (околошеечные), параметральные (околоматочные), obturatorные (запирательные), общие, наружные и внутренние подвздошные. Значительно реже наблюдается метастатическое поражение в парааортальной и в паховой областях [31].

Существуют три подгруппы: первичная (околоматочные и околошеечные), промежуточная подгруппа (наружные и внутренние подвздошные, obturatorные) и вторичная подгруппа (общие подвздошные, парааортальные и паховые лимфоузлы).

Редко наблюдается ретроградное лимфогенное метастазирование в паховые лимфатические узлы [73].

Лимфогенное метастазирование происходит 2 основными путями:

1 – от околоматочных и околошеечных лимфоузлов к запирательным и наружным подвздошным, далее к парааортальным и реже к паховым лимфатическим узлам.

2 – от околоматочных и околошеечных узлов к внутренним подвздошным лимфоузлам, далее к общим подвздошным и парааортальным лимфоузлам [31,132].

Н. Van Meurs et al. исследовав 1 063 пациентки IA2 стадии выявили метастатические поражения тазовых лимфатических узлов в 4,8% случаев (0-9,7%) [127].

J. Zhou и соавторы сообщили, что метастатические поражения тазовых лимфоузлов у пациенток РШМ со стадиями IA2, IB1 и IIA1 встречаются в 0%, 13,9% и 38,1% случаев соответственно [135].

В другом рандомизированном исследовании были получены данные о том, что метастатические поражения лимфоузлов у пациенток РШМ с IB, IIA и IIB стадиями встречаются в 12-22%, 10-27% и 34-43% соответственно [109].

По данным авторов, проводивших рандомизированные исследования частота метастазирования в парааортальные лимфатические узлы составляет от 2,4-7,0% при I стадии заболевания, 3,7-21,0% при II стадии, 19,0-31,1%, III стадии [69,124].

Несколько отличающиеся данные приводят другие исследователи: метастатическое поражение лимфоузлов парааортальной зоны при РШМ IB1 стадии встречаются лишь в 2-4% и 7-17% при II стадии [68].

1.4 Методы диагностики лимфогенных метастазов при раке шейки матки

Методы диагностики РШМ можно разделить на общеклинические, которые необходимы для оценки общего состояния пациентки, и на методы диагностики, дающие представление о степени распространения процесса и оценки стадии

заболевания. Для этого применяются клинические, лабораторные и инструментальные методы исследований:

- физикальный осмотр пациентки;
- осмотр пациентки в зеркалах, бимануальное, ректо-вагинальное исследование;
- кольпоскопия;
- забор цитологического материала из экзо и эндоцервикса;
- прицельная биопсия и/или конизация шейки матки;
- при необходимости аспирационная биопсия эндометрия или отдельное диагностическое выскабливание полости матки;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, а также трансвагинальное УЗИ;
- общий анализ и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, коагулограмма, электрокардиограмма;
- компьютерная томография (КТ) брюшной полости и грудной клетки с в/в контрастированием;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза с в/в контрастированием (для оценки глубины инвазии, а также перехода опухоли на стенки влагалища, тела матки, параметриев, прямую кишку, мочевой пузырь и распространение в регионарные лимфоузлы).

При показаниях выполняется:

- цистоскопия;
- фиброколоноскопия;
- сцинтиграфия костей.

Клиническое стадирование РШМ проводится согласно системы TNM 7-го пересмотра (2009) и в соответствии с классификацией Международной Федерации акушеров – гинекологов (FIGO, 2011) [82, 98].

Выбор метода лечения РШМ в основном базируются на данных физикального осмотра и лучевой диагностики (КТ, МРТ, УЗИ), что дает

возможность определить стадию заболевания и выбрать адекватный и рациональный план лечения пациенток.

Существуют немногочисленные исследования по изучению чувствительности и специфичности УЗИ в определении регионарного метастатического поражения лимфоузлов, которые показывают невысокие показатели чувствительности и специфичности, при диагностической точности - 37 - 42% [22,121].

Среди доступных методов МРТ является наиболее точным в лучевой диагностике при РШМ, дает возможность оценить размеры опухоли, наличие инвазии в параметрии и в смежные органы (таблица 1) [62,99].

Таблица 1. Возможности методов лучевой диагностики при РШМ

Признаки/фактор прогноза	УЗИ	КТ	МРТ	ПЭТ-КТ
Размеры опухоли	+	+	+	+
Глубина инвазии	-	-	+	-
Распространение на параметрии	-	+	+	-
Распространение на стенки влагалища	-	+	+	+
Распространение на мочевой пузырь или прямую кишку	-	+	+	-
Поражение лимфоузлов	-	+	+	+
Отдаленные метастатические поражение	-	+	+	+

Однако, диагностическая точность и чувствительность МРТ в оценке распространения опухоли в тазовые и парааортальные лимфоузлы остается невысокой [110,115].

MR критерии интерпретации состояния лимфоузлов оценивается по их размерам, форме, границам, плотности и структурности [91].

Нормальные размеры лимфоузлов довольно-таки переменны в зависимости от принадлежности к различным лимфатическим группам (таблица 2).

Неправильность контуров лимфоузлов, наличие некроза и неоднородный характер накопления контраста лимфоузлами также могут свидетельствовать об их метастатическом поражении [133].

При МРТ главными критериями оценки регионарных лимфоузлов являются их размеры, форма и структура. Метастатически измененными принято считать лимфоузлы с диаметром по короткой оси более 10 мм, с нечеткими неровными контурами, нарушением четкости изображения в области ворот лимфоузла, а также наличие утолщения коры лимфоузла в сочетании с патологической васкуляризацией (таблица 2) [133].

Таблица 2. Нормальные размеры лимфоузлов в зависимости от принадлежности к лимфатическим группам

Группы лимфоузлов	Размер по короткой оси (мм)
Парааортальные (выше брыжеечной артерии)	9
Нижние парааортальные (ниже брыжеечной артерии)	11
Общие подвздошные	9
Внутренние подвздошные	7
Запирательные (обтураторные)	8
Парацервикальные, параректальные, пресакральные	В норме лимфоузлы не визуализируются

Однако, лимфоузлы даже небольших размеров могут содержать в себе опухолевые клетки [32, 122].

T.J. Selman и соавторы опубликовали мультицентровое исследование, включающее 72 исследования с 5042 наблюдениями, где проводился сравнительный анализ диагностической информативности биопсии сигнальных лимфатических узлов (СЛУ), КТ, ПЭТ-КТ и МРТ для оценки состояния

лимфатических узлов у больных раком шейки и тела матки. Биопсия СЛУ и ПЭТ-КТ выявили наиболее высокие показатели чувствительности, составившие – 91,4 и 74,7%, специфичности – 100 и 97,6% соответственно.

Для МРТ и КТ не было установлено статистически достоверных различий: чувствительность составила 55,5 и 57,5%, специфичность – 93,2 и 92,3% соответственно (рисунок 5).

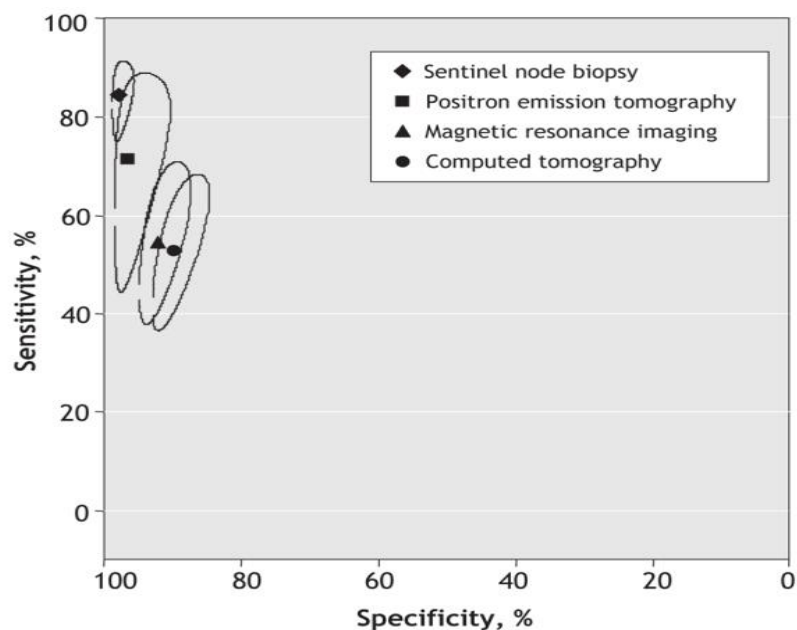


Рисунок 5. Сравнительная оценка информативности биопсии СЛУ, ПЭТ-КТ, КТ и МРТ для оценки состояния лимфоузлов у больных раком шейки и тела матки.

Однако биопсия является инвазивным методом диагностики, а ПЭТ-КТ не всегда доступна, что делает КТ и МРТ наиболее оптимальными методами выбора для выявления метастатически пораженных лимфоузлов у больных РШМ [113].

1.5 Хирургическое лечение рака шейки матки и современная классификация радикальной гистерэктомии

В течение последних 30 лет методы лечения больных РШМ прошли большую эволюцию [58].

В штате Пенсильвания (США), в 1988 г. Harry Reich первым выполнил тотальную лапароскопическую гистерэктомию. [105].

Первая лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия была выполнена хирургом D. Querleu в конце 1988 г. в Лилле.

В современной классификации гистерэктомий, предложенной на согласительной конференции в Киото (2008) D. Querleu, C.P. Morrow, радикальная нервосберегающая гистерэктомия (nerve-sparing hysterectomy) выделена отдельным пунктом [101].

В 2012 г. классификация обновилась, была предложена классификация с трехмерным измерением анатомии параметриев и малого таза. Тщательное описание границ и глубины резекций параметриев позволило избежать осложнений, связанных с повреждениями нервных сплетений, что привело к скорой послеоперационной реабилитации больных и повышению их качества жизни [26,49].

Топографическая анатомия и основные ориентиры при выполнении радикальной гистерэктомии очень важны. Совершенствование оперативного лечения РШМ связано с более углубленным изучением анатомии малого таза. При выполнении радикальных хирургических вмешательств при РШМ большое значение имеет точное представление о структурах параметриев и интрафасциальных пространствах малого таза, их кровоснабжении, лимфооттоке, иннервации и т.д.

Это позволяет стандартизировать объем хирургического лечения и улучшить функциональные и онкологические результаты [4,88,108].

В таблице 3 указаны исторические типы радикальной гистерэктомии и предлагаемая классификация [100].

Таблица 3. Типы радикальной гистерэктомии

Новая система классификации (Querleu и Morrow)	Соответствующий тип
Тип – А	Экстрафасциальная гистерэктомия
Тип – В1 и В2	Модифицированная радикальная гистерэктомия (тип II)
Тип – С1	Нервосберегающая гистерэктомия
Тип – С2	Тип III радикальная гистерэктомия
Тип – D	Латеральная расширенная параметрэктомия

В опубликованных исследованиях доказаны преимущества выполнения лапароскопических нервосберегающих РГЭ при T1a2; T1b1-T2a1 при размерах опухоли менее 2 см. Лапароскопическая нервосберегающая РГЭ является адекватным методом хирургического лечения раннего РШМ, который позволяет обеспечить радикальность операции с сохранением симпатической и парасимпатической иннервации органов малого таза, что приводит к понижению интраоперационной кровопотери, ранней активизации больных, быстрому восстановлению функции кишечника, сокращению длительности катетеризации мочевого пузыря и более высокому уровню качества жизни [85,88,95,103,131].

Внедрение в хирургическую практику малоинвазивных технологий, освоение методики лапароскопической тазовой лимфодиссекции позволило французскому гинекологу Daniel Dargent разработать технику радикальной трахелэктомии, которая представляет собой модификацию операции Schauta (1901) – радикальной вагинальной гистерэктомии, с той лишь разницей, что сохранялось тело матки, с выполнением последующей лапароскопической тазовой лимфаденэктомии [50].

Многочисленные исследования подтвердили, что онкологические результаты сопоставимы при операциях радикальной трахелэктомии и радикальной гистерэктомии в лечении больных РШМ начальных стадий [15,34,87].

В настоящее время радикальная трахелэктомия выполняется вагинальным, лапароскопическим, абдоминальным и робот-ассистированным доступами [24].

В работах Е.Г. Новиковой, В.А. Антипова разработаны критерии отбора больных для радикальной трахелэктомии: [21].

- репродуктивный возраст пациенток;
- желание пациенток сохранить фертильность;
- стадия IA1 с лимфоваскулярной инвазией, стадии IA2 и IB1 опухоль <2 см;
- размер опухоли <2 см, со стромальной инвазией в шейке матки <10 мм;
- плоскоклеточный рак или аденокарцинома;
- отсутствие признаков поражения верхней 1/3 цервикального канала;
- отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов;
- отсутствие признаков бесплодия.

Оценка лимфатического статуса с помощью детекции и биопсии СЛУ при планировании радикальной трахелэктомии чрезмерно важна, т.к. дает возможность интраоперационно стадировать заболевание и в случае поражения СЛУ изменить план лечения.

В одном из немногочисленных исследований, включающих 68 больных РШМ IA2-IB1 ст., планировалось провести органосохраняющую операцию – радикальную трахелэктомию. Картирование СЛУ проводилось радионуклидным методом. Интраоперационно все СЛУ удалялись и отправлялись на гистологическое исследование. При отсутствии метастатического поражения СЛУ, производилось ультрастадирование. Всем пациенткам проводилась двусторонняя тазовая ± парааортальная лимфаденэктомия вне зависимости от наличия или отсутствия метастаза в СЛУ. Радикальная трахелэктомия проводилась у пациенток при отсутствии метастатического поражения СЛУ по данным срочного гистологического исследования. СЛУ были определены у 64 из 68 пациенток (94,1%). У 8/64 пациенток подтверждено метастатическое поражение СЛУ.

Чувствительность метода составила 100%, т.е. не было ни одного ложноотрицательного результата. Все больные, у которых не подтверждено

метастатическое поражение СЛУ подверглись радикальной трахелэктомии, остальным 8 пациенткам была выполнена радикальная гистерэктомия [57].

Поскольку состояние регионарных лимфоузлов является наиболее значимым прогностическим фактором, влияющим на общую и безрецидивную выживаемость больных РШМ, а методы лучевой диагностики на протяжении долгого времени на сегодняшний день являются недостаточно информативными и мало чувствительными, вопрос о проведении картирования СЛУ остается актуальным [25,45,89].

1.6 Концепция сигнального лимфатического узла и методы его определения

В 1977 г. впервые R.M. Cabanas сформулировал понятие сигнального лимфатического узла, являющимся первым лимфатическим барьером на пути лимфогенного метастазирования опухоли и обосновал клиническую значимость детекции СЛУ.

Впервые методика детекции СЛУ применяемая R.M. Cabanas основывалась на свойствах синего красителя проникать в лимфатические пути и накапливаться в первом (сигнальном) лимфатическом узле [43].

В настоящее время, как в мире, так и в Российской Федерации существуют рекомендации и стандарты по использованию разных методов детекции СЛУ в лечении больных раком молочной железы [26,128]. Также картирование СЛУ активно используется при меланоме кожи [93,117,118].

При онкогинекологических заболеваниях, таких как: рак шейки матки, эндометрия и вульвы наблюдается растущий интерес к картированию СЛУ и в настоящее время в зарубежных странах разработаны рекомендации и показания к использованию этого метода. [60,73,86,37,28].

Однако в отечественных практических рекомендациях на текущий момент не существуют сформулированных показаний к определению и биопсии СЛУ при раке эндометрия, РШМ и вульвы.

Детекция и биопсия (картирование) СЛУ является инвазивным диагностическим методом, используемым для определения первого лимфоузла на пути лимфоттока, его удаления и морфологического изучения, что позволяет планировать объем оперативного вмешательства, дальнейшую тактику лечения пациентки, целесообразность проведения лимфаденэктомии и/или радикальной операции.

Методика по детекция СЛУ используется как в открытой, так и в лапароскопической и роботизированной хирургии [116].

Первыми исследователями, которые внедрили методику окрашивания СЛУ в эндовидеохирургию при лечении РШМ используя простой краситель метиленовый синий были С. Levenback и D. Dargent (2000-2002 гг) [83,51].

Существуют несколько типов красителей, из которых наиболее используемыми являются: метиленовый синий, лимфазурин (изосульфат синий), индигокармин и т.д.

При определении СЛУ при РШМ краситель вводится в строму шейки матки путем инъекции в 2-х или 4-х точках, через 10-15 мин лимфатические протоки окрашиваются в синий цвет и через некоторое время происходит накопление красителя в СЛУ (рисунок 6, А, Б).



А



Б

А – лимфазурин (изосульфат синий); Б – окрашивание правого параметрия.

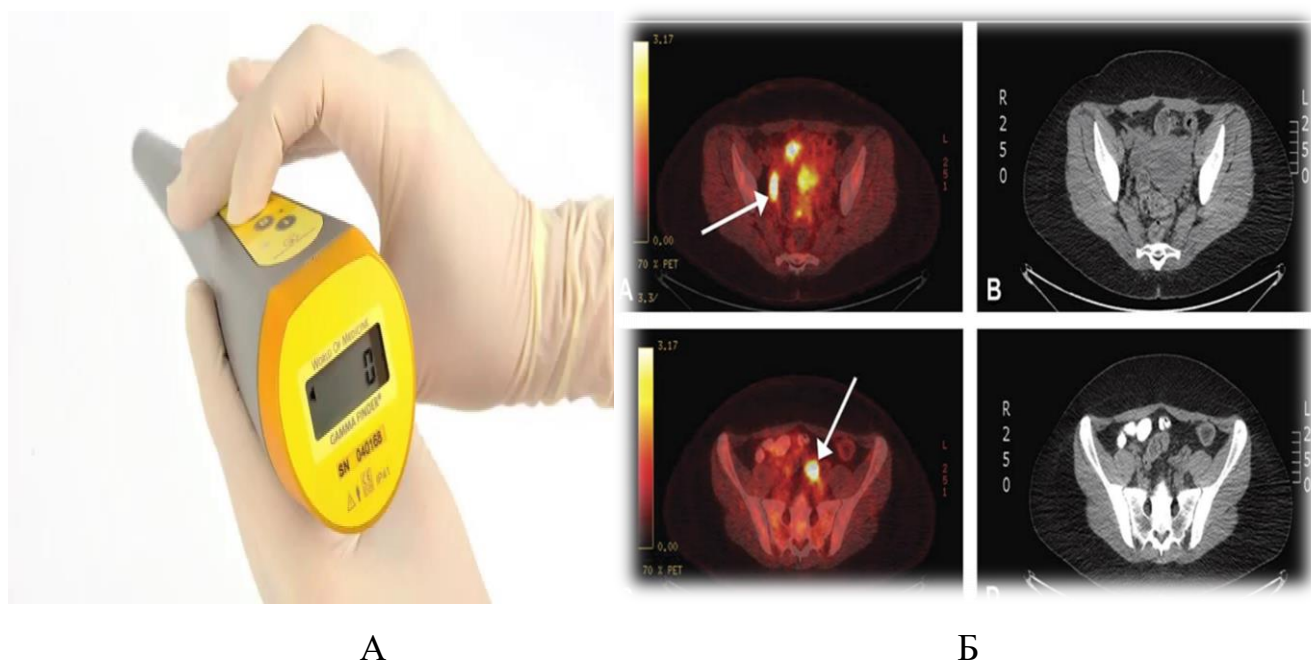
Рисунок 6. Картирование СЛУ методом окрашивания синим красителем.

Методика использования красителей отличается простотой, дешевизной и быстротой выполнения в интраоперационных условиях [39].

В настоящее время в целях детекции СЛУ широко применяется радионуклидный метод (РНМ). Радиоактивный лимфотропный коллоид имеет способность проникать сквозь стенки лимфатических капилляров и накапливаться через определенный промежуток времени в сигнальном лимфатическом узле.

При РНМ использование радионуклидного метода для определения СЛУ заключается в предоперационной инъекции в строму шейки матки радиоактивного вещества с последующим проведением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ), а также в интраоперационном использовании гамма-скан аппарата (рисунок 7).

В большинстве случаев при картировании СЛУ используется радиоколлоид Тс-99, который имеет то преимущество, что быстро накапливается в региональных лимфатических узлах и выводится из организма через несколько часов.



А – гамма-зонд (Gamma Finder-II); Б – ОФЭКТ/КТ.

Рисунок 7. Радионуклидный метод картирования СЛУ.

Однако радиоактивные препараты имеют массу недостатков, и это, прежде всего, меры безопасности, которые должны строго соблюдаться при работе. Определение СЛУ радионуклидным методом также предполагает высокую стоимость, требует конкретного технического оборудования и междисциплинарного сотрудничества.

В метаанализ, проведенный X.J. Wang et al. было включено 49 исследований по картированию СЛУ методом использования синего красителя, радионуклидного метода и их комбинацией. В исследование вошли пациентки РШМ I-IIA стадиями. В общем количестве выполнено 2476 процедур по детекции и биопсии СЛУ (БСЛУ) разными методами. В 36 случаях синий краситель 0,2-4 мл и Tc99m 10-290 MBq вводился в строму шейки матки в 4-х точках (3, 6, 9, 12 по циферблату). В 93% случаев обнаружены сигнальные лимфоузлы. В общем чувствительность метода составила 88%. При комбинации синего красителя с Tc99m чувствительность составила 88%. Использование лишь только синего красителя и Tc99m по отдельности дали почти такие же результаты – 87%.

Анализ чувствительности картирования СЛУ в зависимости от операционного доступа: при открытом доступе чувствительность составила 87%, лапароскопии – 93% и роботизированной хирургии – 92% [129].

В исследование Altgassen et al. были включены 590 больных РШМ всех стадий. Определение СЛУ производилось при помощи 2-х методик с использованием только синего красителя/радиоколлоида или комбинация радиоколлоида с синим красителем.

За один день до операции Tc99m 1 мл. 60MBq вводился в строму шейки матки в 4-х точках (3, 6, 9, 12 по циферблату). Синий краситель 4 мл вводился также в 4-х квадрантах шейки матки.

В среднем было обнаружено 2 СЛУ.

У больных РШМ с размерами опухоли <2 см (249 пациентов) частота выявления СЛУ в I-ой группе составила 88,6% (только синий краситель или радиоколлоид) и 93,5% во второй группе (комбинация радиоколлоида и синим красителям).

Чувствительность метода обнаружения СЛУ с использованием только синего красителя составила 77,4%, тогда как в группе, использующей комбинацию радиоколлоида и синего красителя чувствительность составила 90,5%. При билатеральном обнаружении СЛУ в I-ой группе чувствительность составила 69,3%, во II-ой группе – 87,3% [29].

Исследовательская группа AGO (German Gynecologic Oncology Group) в 2008 году опубликовала результаты 18 медицинских центров (507 пациенток) Германии и Австрии. Это было самое большое исследование по картированию СЛУ при РШМ, где чувствительность метода составила всего 77%.

Авторы признали, что чувствительность метода слишком низкая, чтобы внедрять в практические рекомендации.

Однако, при анализе данных AGO исследователями группы SENTICOL были выявлены существенные недостатки. Во-первых, в исследованиях не использовалось ультрастадирование, которое значительно улучшает чувствительность процедуры [120]. Во-вторых, хирурги, проводившие процедуру, не были достаточно обучены методикам и критериям по картированию СЛУ [59]. В-третьих, у исследовательской группы AGO фактически у 32% пациенток картирование СЛУ осуществлялась при стадиях > IB2, а, как известно, большие опухоли затрудняют введение в строму шейки матки препарата для картирования СЛУ [107].

В дальнейшем, когда из исследования была исключена лишь группа пациенток с опухолями >2 см, чувствительность процедуры по данным SENTICOL составила 91% [79].

1.6.1 Применение препарата индоцианина зеленого в клинической практике

Индоцианин зеленый (ICG), разрешенный к применению FDA (Food and Drugs Administration), используется для определения фракции сердечного выброса, функции кровотока паренхиматозных органов (печень, селезенка) и в офтальмологии [35,52,125]. В последнее время лимфотропный препарат активно

используется для оценки кровоснабжения кишечных анастомозов и в ангиографии [104,123].

Картирование СЛУ флуоресцентным методом активно применяется для определения статуса лимфоузлов в онкологии [72,91,112].

За последние годы вырос интерес к препарату ICG, связанный с его химической устойчивостью и фотостабильностью, уникальной трассирующей способностью и высокими лимфотропными качествами.

Препарат ICG обладает особыми химическими свойствами, заключающимися как в гидрофильности, так и в гидрофобности. Этими свойствами объясняется способность вещества попадать в сосудистое русло. Из точки введения ICG абсорбируется в лимфатические и кровеносные сосуды, где связывается с белками плазмы крови и лимфы. Важным фактором является также низкая токсичность и быстрое выведение красителя из организма.

В литературе описаны редкие случаи аллергических или побочных действий препарата ICG.

Современный интерес к применению флуоресцентного метода с применением ICG возник с открытием эффекта флуоресценции препарата в ближнем инфракрасном спектре, передающемся с помощью специального устройства.

При связывании ICG с органическими тканями его пик поглощения смещается в длинноволновую область. Доказано, что максимум поглощения ICG приходится на 805 нм. [46].

Благодаря камере эндовидеохирургического комплекса со специальной функцией ближнего инфракрасного спектра (Near Infrared, NIR) при освещении 806 нм, изображение трансформируется в видеоизображение в видимом спектре света.

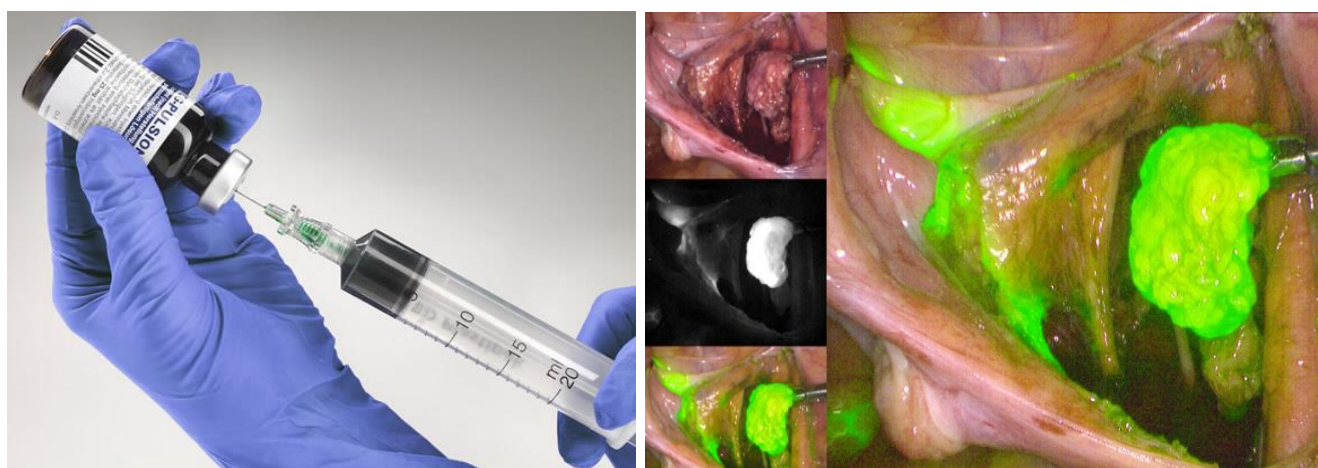
В ближнем инфракрасном спектре ICG является оптимальным для маркирования тканей, так как биоматериал в диапазоне длины волн 600-1 200 нм. имеет низкую собственную флуоресценцию, что приводит к уменьшению фонового сигнала и, следовательно, увеличению чувствительности регистрации флуоресцентного маркера [12].

NIR является новой технологией для картирования СЛУ при онкогинекологических заболеваниях и доступен для роботизированных платформ Da Vinci, лапароскопических и лапаротомических доступов вмешательства [126].

1.6.2 Применение индоцианина зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки

За последнее время вырос интерес к проспективным исследованиям в оценке эффективности метода детекции СЛУ при помощи использования ICG при ранних стадиях РШМ (рисунок 8).

Первые исследования, описывающие эффективность препарата индоцианина зеленого (ICG) были опубликованы в 2010 году японскими авторами, проводившими картирование СЛУ у 12 пациенток с ранними стадиями РШМ.



А

Б

А – препарат индоцианин зеленый (Indocyanine Green, ICG);

Б – окрашивание правого параметрия с ICG.

Рисунок 8. Флуоресцентный метод картирования СЛУ препаратом индоцианином зеленым.

Метод заключался в инъекции 0,2 мл 5 мг/мл индоцианина зеленого в 4-х участках шейки матки (3, 6, 9, 12 по циферблату).

Сигнальные узлы, в том числе и билатеральные, были выявлены у 10 больных (83%). Среднее число выявленных СЛУ составило 7 (3-10).

У 2 пациенток в СЛУ было обнаружено метастатическое поражение. Ложноотрицательных результатов не было получено [66].

В ретроспективном исследовании E. Jewel и соавторов, которое опубликовано в 2014 году проводилась оценка частоты обнаружения СЛУ у 227 больных раком шейки и тела матки с использованием ICG при помощи NIR флуоресцентных изображений.

Препарат ICG (1,25 мг.) вводился в строму шейки матки. Синий краситель одновременно вводили в 30 случаях. В среднем было обнаружено 3 СЛУ. Двустороннее обнаружение СЛУ при ICG составило 79% (156/197) по сравнению с 77% (23/30) при использовании ICG и синего красителя. В 10 процентов случаях СЛУ были обнаружены в парааортальной области. Таким образом, исследователи показали, что использование ICG без синего красителя имеет более высокий уровень двустороннего обнаружения СЛУ [73].

В исследование A. Vuda были включены 37 больных РШМ IA2–IB1 стадии. Больные были разделены на две группы. В основной группе за день до операции в строму шейки матки вводился Tc99m нанокolloид, после чего проводилось ОФЭКТ/КТ и интраоперационно в строму шейки матки вводился синий краситель (18 больных). В группе сравнения в строму шейки матки вводился ICG в комбинации с синим красителем (17 больных).

Результаты исследования показали более высокие показатели частоты детекции СЛУ в группе ICG + синий краситель, чем в группе Tc99 + синий краситель [42].

Японские авторы Tomohito Tanaka, Yoshito Teraï et al. провели исследование у 119 пациенток РШМ, которым была выполнена лапароскопическая нервосберегающая радикальная гистерэктомия (РГЭ) С1 типа по классификации Querleu и Morrow или операция Вертгейма открытым доступом с использованием ICG, индигокармин и радионуклидного метода для детекции СЛУ. Были проанализированы различные факторы, возможно влияющие на частоту обнаружения СЛУ и на чувствительность методов.

ICG, индигокармин и Tc99 были введены в четырех квадрантах шейки матки соответственно в 3, 6 и 9, 12 часов по циферблату. За день до операции в строму шейки матки вводилось 2,0 мл радиоколлоида, содержащего 110 МБк 99m-технеций (Tc99).

ОФЭКТ/КТ проводилась через 6 часов после инъекции, и идентифицировались горячие точки, указывающие на СЛУ. Радиоактивные лимфатические узлы были обнаружены с помощью гамма-зонда, который был использован как при лапароскопическом, так и при лапаротомном доступах.

В день операции, 5 мл индигокармина (4 мг / мл) и / ICG (50 мкг / мл) вводили в строму шейки матки в начале операции.

По данным авторов частота детекции СЛУ составила Tc99 – 85,8%, индигокармин – 20,2%, и ICG – 61,6%. В среднем количество обнаруженных СЛУ составило $2,7 \pm 2,0$.

116 пациенток перенесли тазовую лимфаденэктомию. В общем количестве обнаружены 189 СЛУ. Выявлено 31 метастатическое поражение лимфоузлов из коих в 22 случаях (11,6%) в СЛУ и в 9 случаях вне сигнальных лимфатических узлов – 9/167 (4,76%).

Авторы также проанализировали специфичность и чувствительность детекции СЛУ у больных РШМ в соответствии с наличием следующих факторов: размеры опухоли >2 см или <2, получали ли больные неоадьювантную химиотерапию или нет, наличие конизации в анамнезе, каким доступом выполнялась операция, лапароскопическим или открытым.

Исследователи пришли к выводу, что частота детекции СЛУ уменьшается у больных с размерами опухоли >2 см, оперированных лапаротомным доступом и у больных, получивших неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) [119].

Похожие результаты получили S. Kadkhodayan et al. изучающие факторы, влияющие на частоту детекции СЛУ при использовании ICG, пришли к выводу, что частота выявления и чувствительность метода ниже у пациенток с местнораспространенными стадиями заболевания (> IB1), чем у пациенток с ранними стадиями: частота обнаружения СЛУ составила 65,9% против 93,6%,

чувствительность флуоресцентного метода в обнаружении метастатического поражения СЛУ – 87% против 91,4%. Также, частота обнаружения и чувствительность была ниже у пациенток с размером опухоли >2 см, чем у больных с опухолями ≤2 см (уровень обнаружения 73,9% против 93,4%, чувствительность - 81,7% против 94,7%). У Пациенток, которым проводилась НАХТ был выявлен более низкий уровень обнаружения СЛУ (67,9% против 86,3%, $p < 0,01$) и более высокие ложноотрицательные результаты, чем у тех, которым не проводилась НАХТ (19,4% против 2,2%, $p < 0,01$).

Инъекция флуоресцентных и радиоколлоидных препаратов в шейку матки больным, которые перенесли диатермоэлектроконизацию была технически трудно выполнимы, но, тем не менее, в соответствии с результатами, было показано, что перенесенная конизация не влияет на частоту обнаружения СЛУ.

Больные, которые были оперированы лапароскопическим доступом при опухолях размерами <2см имели более высокий показатель обнаружения СЛУ, чем у пациенток, которые были оперированы открытым доступом (100,0% против 77,1%) [74].

Авторы Sara Imboden et al. провели исследование у 58 пациенток с гистологически подтвержденным РШМ IA1-IIВ ст., которые подверглись картированию СЛУ. При отсутствии метастатического поражения СЛУ у больных РШМ ранних стадий проводился планируемый радикальный объём оперативного вмешательства. При подтвержденном метастатическом поражении СЛУ срочным гистологическим исследованием операция была прервана, после чего больные направлялись на радикальный курс химиолучевой терапии.

В первую группу были включены 36 больных, которым картирование СЛУ производилось лимфазурином и Tc99.

Во вторую группу были включены 22 больных, которым было проведено картирование СЛУ с использованием препарата ICG. 7 больным из этой группы введение ICG комбинировалась с введением Tc99.

По результатам исследования частота детекции и двусторонней детекции СЛУ в первой группе составила 83% и 61%, во второй группе – 95,5% и 95% соответственно.

У 13 больных из первой группы и у 6-х из второй размеры опухоли были ≤ 2 см. Диаметр опухоли >2 см встретился у 23 в первой группе и у 16 во второй. Более высокая частота двустороннего обнаружения СЛУ у больных с диаметром опухоли >2 см была зафиксирована во второй группе, использующей методику ICG+Tc99.

У 9 пациенток в первой и у 5 пациенток во второй группе обнаружено метастатическое поражение лимфатических узлов. Ложноотрицательных результатов получено не было, что говорит о 100% чувствительности обоих методов [70].

В исследование Di Martino и С. Crivellaro включены были 45 больных РШМ с IA2-IB1 стадиями. При окрашивании лимфатических узлов двусторонняя детекция СЛУ с использованием Tc99 в комбинации с синим красителем была зафиксирована у 23 из 28 (82%), только с синим красителем у 5 из 8 (62%) и ICG у 9 из 9 (100%).

Приведенный опыт использования препарата ICG в данном исследовании, как отмечают авторы, привел к улучшению технологического процесса, в том смысле, что определение СЛУ может быть непосредственно начато в операционной. Такой подход позволяет избежать дискомфорта у пациенток и значительно экономит время. Кроме того, использование ICG комфортно и для хирурга во время операции, т.к. не окрашивает окружающие ткани, в отличие от использования синих красителей. Это значительно облегчает работу хирургов с пациентками, имеющими ожирение [55].

A.L. Beavis, S. Salazar-Marioni et al. провели исследование включающее 30 пациенток, перенесших хирургическое лечение с картированием СЛУ с ICG.

Более половины больным ($n=19$, 63,3%) было проведено предоперационное ПЭТ/КТ сканирование. Всем больным была произведена РГЭ с использованием роботизированной хирургии.

По меньшей мере один СЛУ был обнаружен во всех случаях. Среднее число удаленных СЛУ было 2 (1-11). Билатеральное обнаружение СЛУ было зафиксировано в 26 случаях (86,7%). Различий частоты детекции СЛУ при опухолях <2 или ≥ 2 см. не было выявлено.

СЛУ чаще всего локализовались во внутренней группе лимфоузлов (40,3%), в obturatorной ямке (26,0%), в наружной группе лимфоузлов (20,8%), в общей подвздошной группе (6,5%), в парааортальной области (5,2%), в параметрии (1,3%).

Метастатически пораженные лимфатические узлы были выявлены у 5 пациенток (16,7%). Обращает на себя внимание то, что во время предоперационной ПЭТ / КТ не было подозрения на поражение лимфоузлов ни у одной из пациенток.

Во всех случаях метастатические поражения были обнаружены именно в СЛУ и больные в последующем были направлены на сочетанную химиолучевую терапию [33].

Pilar Paredes et al. провели исследование, в которое были включены 16 больных РШМ IA1-IB1 стадиях. Больные были оперированы в объеме лапароскопической радикальной гистерэктомии с детекцией СЛУ флуоресцентным (ICG) и радионуклидным методами. Частота обнаружения СЛУ обоими методами составила 100% (16/16).

У двух пациенток было выявлено метастатическое поражение в лимфатическом узле, у первой из которых поражение было выявлено в СЛУ, после чего объем операции был расширен и проведена радикальная гистерэктомия с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. У второй пациентки метастатическое поражение была выявлена в лимфоузле, не являющимся сигнальным, в связи с чем была направлена на химиолучевую терапию [97].

G.K. Lennox, A. Covens et al. провели одно из немногих исследований, основной целью которого являлось изучение и оценка результатов безрецидивной выживаемости больных РШМ IA2 - IB2 стадиями, которым было выполнено картирование СЛУ. Данное исследование является одним из немногих

исследований по изучению результатов безрецидивной выживаемости среди пациенток РШМ, которым было выполнено картирование СЛУ.

Больные, у которых были подозрения на поражение лимфатических узлов по данным лучевых методов не были включены в исследование.

Также в исследование не были включены больные, получившие неоадьювантную химиотерапию, лучевую терапию, а также больные ранее прооперированные по поводу РШМ.

Оценивались две группы: в первую группу были включены больные, которые перенесли двустороннюю тазовую лимфаденэктомию, во вторую группу больные, которым удалялись только СЛУ. Детекция СЛУ проводилась методами окрашивания (лимфазурин), флуоресцентным (ICG) и ICG в комбинации с радионуклидным методом (Tc99).

Двустороннюю лимфаденэктомию и биопсию СЛУ перенесли 1078 и 110 больных соответственно (таблица 4).

Таблица 4. Клиническая характеристика больных, которым выполнена биопсия СЛУ и двусторонняя тазовая лимфаденэктомия (ДЛ) [81]

Клинико-морфологическая характеристика больных	Биопсия СЛУ n=110	Двусторонняя тазовая лимфаденэктомия n=1078
Возраст	35 (19-64)	40 (17-86)
Год операции	2008-2015	1984-2014
Размер опухоли (мм)	22,5 (10-50)	20 (1-70)
Глубина инвазии (мм)	4,3 (0-33)	5,0 (0-64)
Лимфоваскулярная инвазия	29 (26,4)	400 (37,1)
Стадия		
IA	65 (59,1)	102 (9,5)
IB	45 (40,9)	976 (90,5)

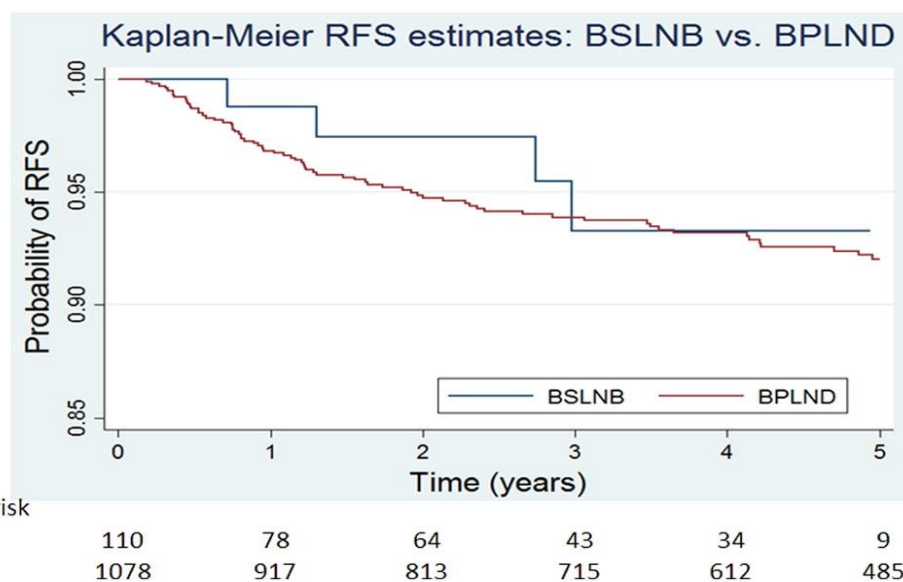
Продолжение таблицы 4.

Клинико-морфологическая характеристика больных	Биопсия СЛУ n=110	Двусторонняя тазовая лимфаденэктомия n=1078
Гистологический тип опухоли		
Плоскоклеточный рак	77 (71,3)	767 (71,7)
Аденокарцинома	31 (28,7)	274 (25,6)
Другие	0 (0)	29 (2,7)

Период наблюдения составил 32 месяца в группе с БСЛУ и 59 месяцев в группе с двусторонней лимфаденэктомией.

В группе БСЛУ были выявлены 4 рецидива. Четыре пациентки подверглись радикальной гистерэктомии при первичной хирургии. Один рецидив был зарегистрирован в культе влагалища, один в ректовагинальном пространстве, один - на сигмовидной кишке и один рецидив не был документирован.

В группе лимфаденэктомии было зафиксировано 75 рецидивов и 36 смертей. Средний период возникновения рецидива составил 24 месяца в группе БСЛУ и 15 месяцев в группе двусторонней лимфаденэктомии ($p=0,61$). Двух и пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 97% и 93% соответственно в группе БСЛУ и 95%, 92% в группе тазовой лимфаденэктомии (рисунок 9).



BSLNB – биопсия СЛУ; BPLND – двусторонняя тазовая лимфаденэктомия

Рисунок 9. Анализ безрецидивной выживаемости обеих групп (БСЛУ и лимфаденэктомии) [81]

На рисунке 9 отражено отсутствие существенных различий в безрецидивной выживаемости между двумя группами [81].

По данным авторов S.D. Richard et al., проводивших когортное исследование у 3116 больных РШМ IB ст., у 218 интраоперационно выявлены метастатические поражения в лимфоузлах. В основной группе больные перенесли радикальную гистерэктомию с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией с последующей ЛТ ± цисплатин. В группе сравнения 55 больным радикальная операция была прервана и выполнена только тазовая и парааортальная лимфаденэктомия для стадирования с последующим проведением сочетанной ЛТ ± цисплатин. Исследователи показали, что 5-летняя выживаемость в основной группе и группе сравнения составила 71% и 69 % соответственно [106].

Европейскими исследователями проведено ретроспективное мультицентровое исследование с 2008 по 2016 гг. по оценке результативности детекции СЛУ с использованием ICG и радионуклидного метода ± синий краситель у больных раком шейки с размерами опухоли >2 см. Это исследование отличается от других тем, что впервые опубликованы результаты по детекции СЛУ с участием 95 пациенток РШМ IB1 стадии с размерами опухоли >2 см.

Всем пациенткам выполнена лапароскопическая радикальная гистрэктомия с детекцией и БСЛУ. Все удаленные лимфоузлы подвергнуты ультрастадированию.

47-и больным детекция СЛУ проводилась радионуклидным методом ± синий краситель (группа – I) и 48-и с ICG (группа – II). Инъекция Tc99 производилась в 12, 3, 6 и 9 часах соответственно циферблату. Пройдя 3 часа, пациентки направлялись на ОФЭКТ/КТ. Индоцианин зеленый и/или синий краситель вводился интраоперационно в строму шейки матки в 3 и 9 часах соответственно циферблату.

Детекция отметилась в I и II группах 91,5% и 100% и двусторонняя детекция – 91,7% и 66% соответственно. В 32/297 СЛУ было обнаружено метастатическое поражение, девять из которых выявлены с помощью ультрастадирования.

В трех случаях метастатическое поражение было обнаружено не в сигнальных лимфатических узлах 3/95 (3,2%) [55].

Похожее ретроспективное исследование провели чешские исследователи с 2006 по 2015 гг. у 350 пациенток РШМ с клинической стадией IA-IIA с размерами опухоли менее 2 см, от 2 до 4-х и более 4 см, где детекция СЛУ производилась радионуклидным методом в комбинации с синим красителем. При опухолях малых размеров за 12 часов до операции Tc99 вводился неглубоко в строму шейки матки. При больших размерах опухоли Tc99 и синий краситель вводился перифокально глубоко в строму шейки матки. СЛУ определились в 91 % случаях. Двусторонняя детекция СЛУ в 80% случаях (таблица 5).

Таблица 5. Частота окрашивания СЛУ в зависимости от размеров опухоли

Количество пациентов (n=350)	<2,0 см	2,0-3,9 см	≥4,0 см
	(n=140) Группа I	(n=138) Группа II	(n=72) Группа III
Успешное окрашивание	326 (93,1%)	128 (91,4%)	64 (88,9%)
Двустороннее окрашивание	281 (80,3%)	111 (79,3%)	115 (83,3%)

В 254 случаях (78%) лимфатические узлы не были поражены. Макрометастазы, микрометастазы и изолированные опухолевые клетки были обнаружены в 10%, 8% и 4% случаях соответственно. Макрометастазы и микрометастазы чаще были выявлены при опухолях размерами ≥ 4 см.

Ложноотрицательные результаты были получены 1,6%, 1,5% и 0,0% в I, II и III группах соответственно.

В общем, были обнаружены 3 макрометастаза и один микрометастаз в лимфоузлах, которые не являлись сигнальными [56].

Американские исследователи с 1997 по 2015 гг. провели ретроспективное исследование по картированию СЛУ препаратом ICG, синим красителем и технецием. В исследование были включены 188 больных РШМ IA1–IB1 и ПА1 стадиях. Препараты для картирования вводились поверхностно и глубоко в строму шейки матки в четырех квадрантах соответственно в 3, 6 и 9, 12 часам по циферблату. Целью исследования являлась оценка чувствительности методов картирования СЛУ. Также проанализированы возможные факторы воздействия на частоту детекции СЛУ, индекс массы тела (ИМТ), хирургический доступ, перенесенную конизацию в анамнезе и размеры опухоли. Медиана ИМТ составила – 26,6 кг/м². У 115 (61%) пациенток была конизация в анамнезе. Большинство пациенток имели IB1 (136, 72%) и IA2 (34, 18%) стадии РШМ. Размеры опухоли ≥ 2 см выявлены у 55 (29%) пациенток. Открытую операцию перенесли – 90 (48%), лапароскопию – 32 (17%) и роботизированную хирургию – 66 (35%) пациенток соответственно.

Не было значимых различий по обнаружению СЛУ методами картирования между хирургическими доступами, наличием в анамнезе конизации шейки матки или размерами опухоли менее или более 2 см.

Однако было доказано, что частота двустороннего обнаружения СЛУ была значительно ниже у женщин с ИМТ >30 , чем у пациенток <30 .

Только у одной пациентки обнаружен ложноотрицательный результат, что составило – 3,6%, чувствительность – 96,4% [110].

Корейские исследователи Ju-Hyun Kim, Dae-Yeon Kim проанализировали ретроспективные данные 103 больных РШМ, которым выполнялось картирование СЛУ с использованием препарата ICG. Все больные подверглись детекции и биопсии СЛУ лапароскопическим или роботизированным доступом.

В большинстве случаев преобладала РШМ IB1 ст. (61,1%). Во всех случаях были обнаружены СЛУ. У 88 больных СЛУ были определены билатерально.

Чувствительность метода составила – 71,43%, специфичность – 100%, ложноотрицательные результаты – 28,57%. Во всех случаях при опухолях шейки матки меньше 2 см и без интерпретации о поражениях лимфоузлов по данным лучевой диагностики чувствительность составила – 100%, специфичность – 100%, ложноотрицательные результаты – 0%.

Ложноотрицательные результаты были высокими у больных с размерами опухоли ≥ 4 см, при наличии инвазии более 1/2 толщины стромы шейки матки, наличии в анамнезе конизации шейки матки и при наличии инвазии в параметрии.

В заключение исследователи показывают, что картирование СЛУ флуоресцентным методом с ICG эффективен, частота детекции высокая, а чувствительность метода составляет 100% при опухолях размерами < 2 см.

Таким образом, при опухолях < 2 см без наличия лимфаденопатии по данным МРТ авторы рекомендуют выполнять только лишь картирование СЛУ.

При опухолях больших размеров авторы рекомендуют производить системную лимфаденэктомию [77].

В таблице 6 приведены публикации с 2008 по 2018 гг., по сравнительной оценке, односторонней и двусторонней детекции СЛУ разными методами.

Таблица 6. Сравнительная оценка односторонней и двусторонней детекции СЛУ разными методами.

Авторы	Количество больных	Методы определения СЛУ	Точки введения препаратов в шейку матки	Частота успешного картирования СЛУ абс. (%)	Двусторонняя детекция СЛУ абс. (%)
Furukawa N. et al. (2010)	12	ICG	3, 6, 9, 12 часов	10/12 (83%)	10/12 (83%)
Boudewijn E. et al. (2012)	18	ICG	3, 6, 9, 12 часов	14/18 (78%)	11/18 (61%)
Jewell et al. (2014)	197 РЭ и РШИМ	ICG	3, 9 часов	188/197 (95%)	156/197 (79%)
		ICG+ Лимфазурин			23/30 (77%)
Sara Imboden et al. (2015)	36	ТС99+ Лимфазурин	3, 6, 9, 12 часов	36/30 (83,0%) 21/22 (95,5%)	22/36 (61%) 21/22 (95,5%)
	22	ICG+ ТС99			21/22 (95,5%)
Anna L. Beavis et al. (2016)	30	ICG	6, 9 часов	30 (100%)	26 (86,7%)
Alessandro Buda et al. (2016)	37	ТС99+	3, 9 часов	—	23/28 (82 %)
		Лимфазурин			5/8 (62%)
		Лимфазурин+ ICG			9/9 (100%)

Продолжение таблицы 6

Авторы	Количество больных	Методы определения СЛУ	Точки введения препаратов в шейки матки	Частота успешного картирования СЛУ абс. (%)	Двусторонняя детекция СЛУ абс. (%)
Pilar Paredes et al. (2017)	16	TC99	3, 6, 9, 12 часов	16/16 (100%)	–
		ICG		16/16 (100%)	
Giampaolo Di Martino et al. (2008-2016)	95	47 TC99+ Лимфазурин	3, 6, 9, 12 часов	43/47 (91,5 %)	43/7 (91,5 %)
		ICG		48/48 (100%)	32/48 (66%)
Ju-Hyun Kim (2018)	103	ICG	3, 9 часов	103/103 (100%)	88/103 (85,5%)
Берлев И.В. (2018)	80	ICG	3, 9 часов	78/80 (97,5%)	64/78 (82%)

European Society of Gynecologic Oncology (ESGO, 2018) рекомендует оценить статус лимфатических узлов при T1a1, T1a2 стадиях заболевания в случае наличия лимфоваскулярной инвазии. Биопсия сигнальных лимфатических узлов (без выполнения «тотальной» тазовой лимфаденэктомии) является допустимым объемом для оценки статуса лимфатических узлов.

При T1b1 и T2a1 стадиях первым этапом оценивается состояние лимфатических узлов. Рекомендована интраоперационная оценка лимфатических узлов (срочное гистологическое исследование). СЛУ с обеих сторон и любые подозрительные лимфатические узлы должны быть удалены и отправлены на срочное гистологическое исследование. В случае если СЛУ не определены, должна быть выполнена двусторонняя тазовая лимфаденэктомия.

В случае если интраоперационно не оценивается статус лимфатических узлов или при отсутствии данных за метастатическое поражение СЛУ, должна быть выполнена двусторонняя тазовая лимфаденэктомия. В настоящее время недопустимо выполнение лимфаденэктомии в объеме удаления только сигнальных лимфатических узлов вне проспективных клинических исследований. Объем тазовой лимфаденэктомии предполагает удаление тех групп лимфатических узлов, в которых наиболее часто выявляются метастазы: obturatorные, внутренние подвздошные, наружные подвздошные, общие подвздошные и пресакральные.

Отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов является условием для выполнения органосохраняющего лечения. СЛУ должны быть направлены на срочное гистологическое исследование с последующим ультрастадированием для исключения микрометастазов. В случае если СЛУ не определяются, необходимо интраоперационно оценить тазовые лимфатические узлы, любые подозрительные лимфатические узлы должны быть удалены и направлены на срочное гистологическое исследование.

Картирование СЛУ не рассматривается при стадиях IB2 и IIA2 стадиях.

Показанием для адьювантной химиолучевой терапии с/без брахитерапии служит метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов, включая макрометастазы и микрометастазы (кроме наличия изолированных опухолевых клеток) по данным срочного или окончательного гистологического исследования [48].

По рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2018) процедура детекции и биопсия СЛУ играет важную роль при РШМ. При IA1 с наличием лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) и при IA2 стадиях рекомендуется проведение тазовой лимфаденэктомии, хотя рассматривается возможность картирования СЛУ. При IB1 и IIA1 стадиях рекомендуется произвести тазовую лимфаденэктомию с парааортальной лимфаденэктомией не исключая вариант замены парааортальной лимфаденэктомии картированием СЛУ.

При IA1 стадии без ЛВИ и при стадиях IB2 и IIA2 стадиях не рекомендуется проводить картирование СЛУ [94].

Отображены рекомендации NCCN и ESGO 2018 г. (рисунок 11).

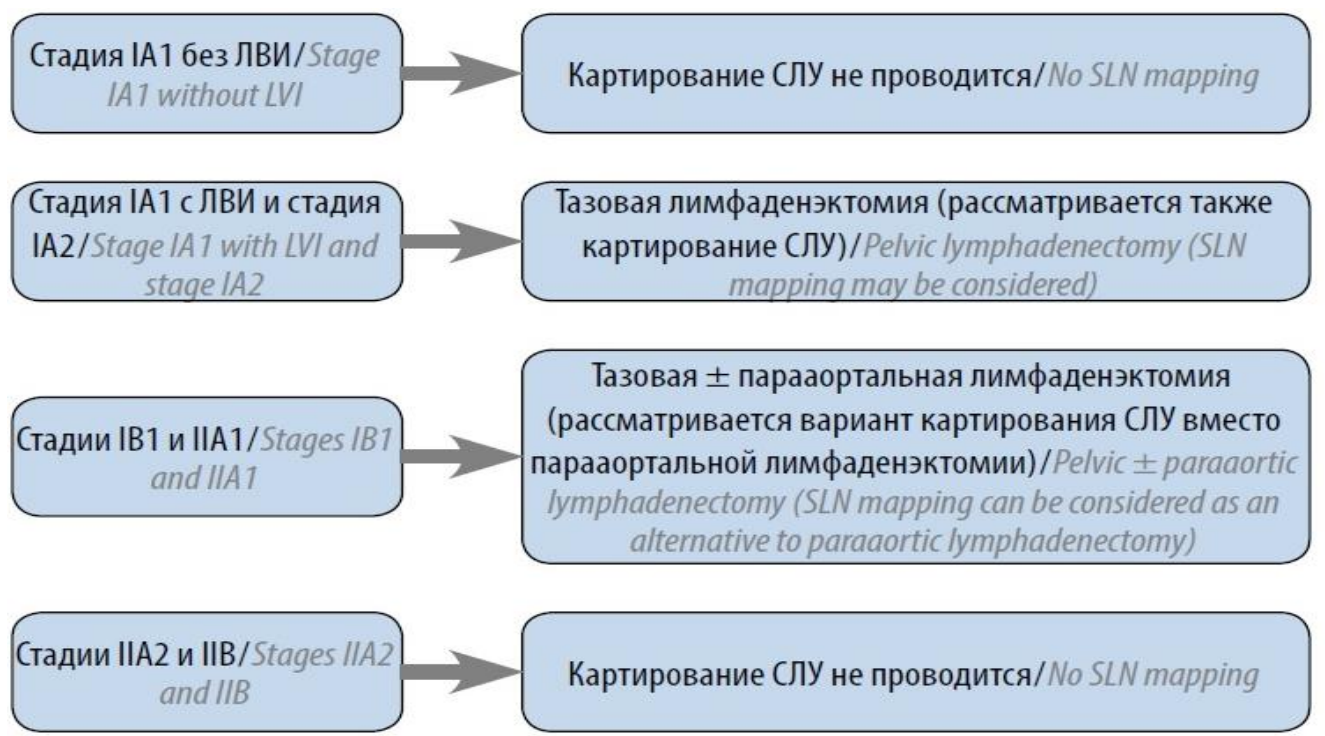


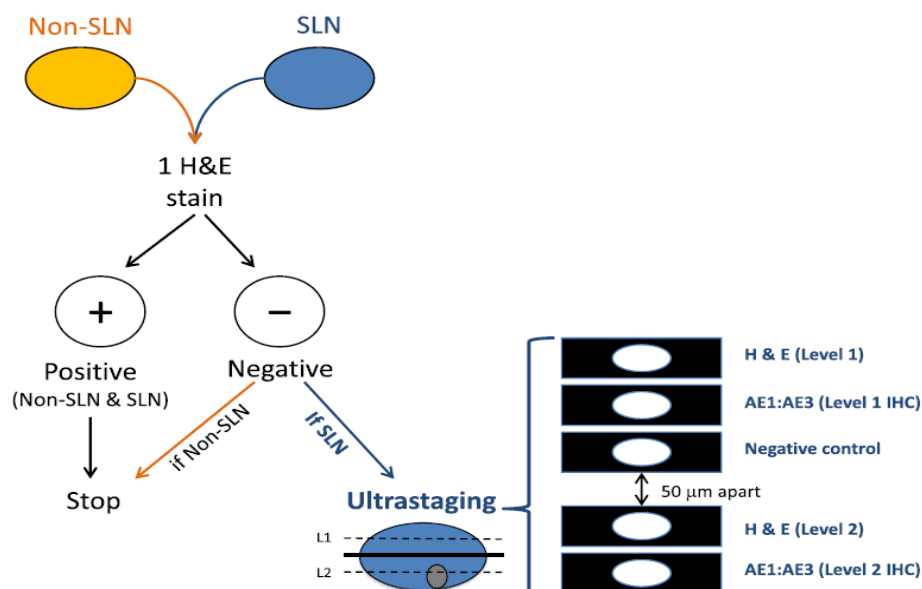
Рисунок 10. Рекомендации NCCN и ESGO 2018 года.

1.6.3 Ультростадирувание

Общепринятая методика гистологического исследования СЛУ включает окрашивание гематоксилином и эозином. При отрицательных результатах выполняется ультростадирувание, т.е. выполнение двух дополнительных срезов СЛУ и иммуногистохимического окрашивания цитокератином. Ультростадирувание выполняется тогда, когда метастатических поражений СЛУ не выявлено.

D. Cibula, N.R., Abu-Rustum et al. провели когортное мультицентровое рандомизированное исследование, куда были включены 645 больных РШМ при IA-IIВ стадиях.

Все СЛУ были разделены на 2 части и окрашены гематоксилином и эозином (H&E). При отсутствии данных за метастатическое поражение СЛУ были выполнены дополнительно 2 среза и исследованы на цитокератине для иммуногистохимического исследования (рисунок 11).



SLN – СЛУ Ultrastaging – ультрастадирование; H&E – гематоксилин и эозин;
ИHC – иммуногистохимическое исследование.

Рисунок 11. Алгоритм ультрастадирования СЛУ.

Картирование СЛУ проводилось радионуклидным методом, синим красителем либо их комбинацией. Двусторонняя и односторонняя детекция была зафиксирована в 463 (72%) и 182 (28%) случаях соответственно. Все удаленные СЛУ были подвергнуты ультрастадированию. Остальные не сигнальные узлы были исследованы стандартным патогистологическим методом.

Было показано, что при двусторонней детекции СЛУ метастазы встречаются чаще, чем при односторонней детекции 33,9% и 19,2% соответственно.

В 74,7% случаев метастатическое поражение СЛУ было обнаружено только с одной стороны тазовых групп лимфоузлов. У 118 больных в 18% случаев было выявлено метастатическое поражение СЛУ.

По данным авторов микрометастатические поражения СЛУ чаще выявляются при двустороннем обнаружении. Не было обнаружено

метастатическое поражение изолированных опухолевых клеток (<0,2мм) и микрометастазов (0,2-2 мм) в лимфоузлах, не являющимся СЛУ. Обнаруженные метастатические поражения СЛУ были выявлены в: изолированных опухолевых клетках <0,2мм – 3,9%, микрометастазах 0,2-2 мм – 7,1% и макрометастазах >2 мм – 21,1%. Авторы показывают, что детекция и БСЛУ с ультразвуковым сканированием должна стать стандартной процедурой в лечении больных ранним РШМ [27,48].

В настоящее время при биопсии СЛУ рекомендуется проводить ультразвуковое сканирование всем больным с целью улучшения чувствительности метода, т.к. метод является эффективным в обнаружении микрометастатических поражений [76].

1.6.4 Топография сигнального лимфатического узла у больных раком шейки матки

СЛУ в большинстве случаев локализуются в наружных, внутренних подвздошных группах лимфоузлов и в obturatorной ямке – 83,7% [96].

В то же время по сообщениям других авторов Kara et al. отмечается, что у больных РШМ СЛУ может находиться в таких необычных топографических зонах, (так называемые эктопические СЛУ), как-то: общая подвздошная группа, пресакральная, парацервикальная или парааортальная области. Локализация СЛУ у больных РШМ с размерами опухоли <2 см были зафиксированы в области наружных подвздошных сосудов (47,8%), в obturatorной ямке (32,8%), в области общих подвздошных сосудов (9%), в парацервикальной области (6%) и в парааортальной области (4,4%) [75].

Французские исследователи провели ретроспективное рандомизированное исследование с 2000 по 2010 гг. на 1301 больную РШМ. Целью работы являлось определение частоты локализации СЛУ. Больные I-IIА стадии составили 80%.

В общем, у 1301 пациентки было выявлено 3012 СЛУ, которые были определены и удалены. Наибольшая частота локализации СЛУ составила 2 521/3 012 (83,7%) в тех группах лимфатических узлов, которые считаются

стандартными: наружные, внутренние и obturatorные. В 4,31% случаях СЛУ выявлялись в параметрии. В 199/3 012 (6,6%) СЛУ локализовались в области общих подвздошных лимфатических групп. В 60 (2%) СЛУ были выявлены в парааортальной зоне (под нижней брыжеечной артерией). В 38 (1,26%) СЛУ выявлены в пресакральной зоне и 2 (0,7%) в паховых зонах (рисунок 12).

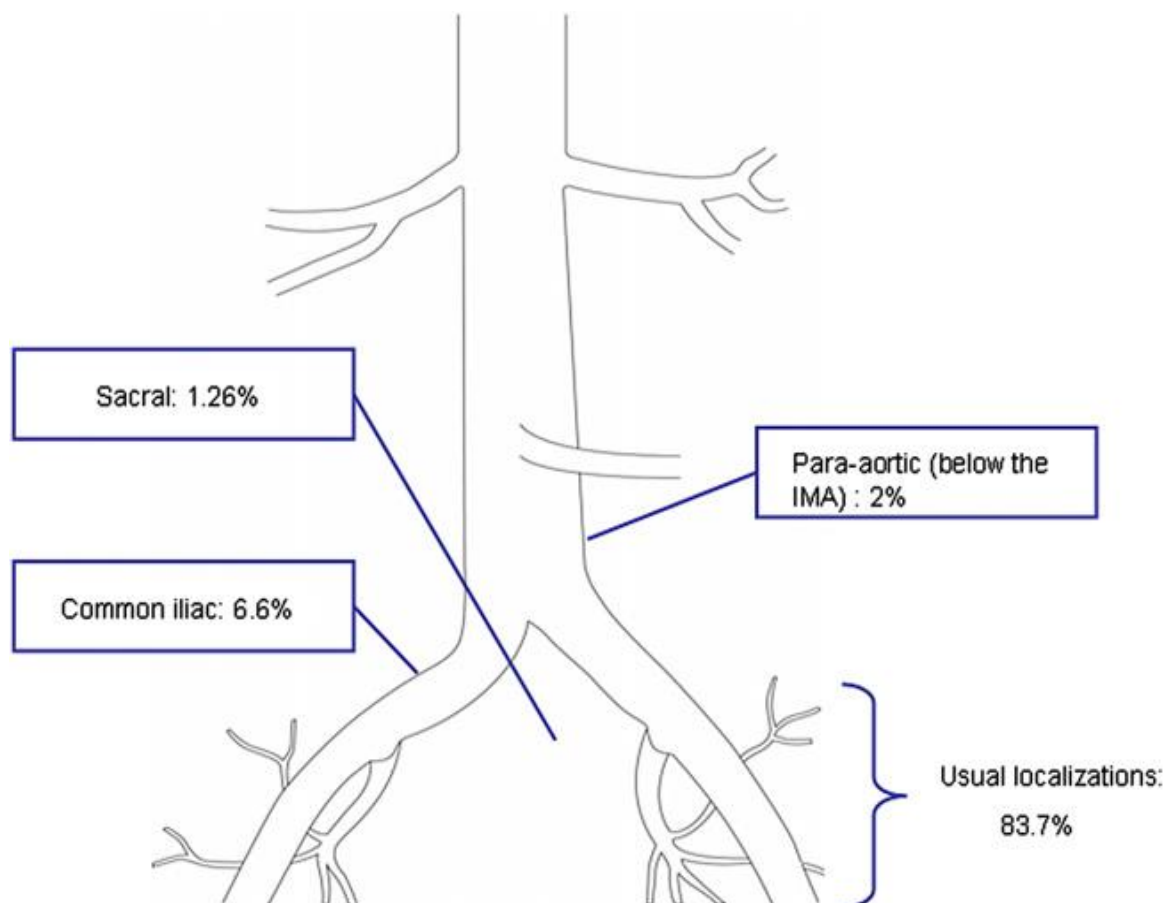


Рисунок 12. Локализация выявленных СЛУ у 1 301 больных РШМ.

Становится очевидным, что при стандартной РГЭ группы лимфатических узлов, в которых в 10% случаев могут встречаться метастатические поражения (т.н. эктопические СЛУ), и которые не входят в стандартный объём лимфодиссекции, не будут удалены [96].

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование

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

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

Больные были обследованы в стандартном порядке по протоколу, одобренному локальным этическим комитетом при НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Участницам проводили гинекологический осмотр, биопсию шейки матки для патоморфологической верификации заболевания шейки матки, УЗИ брюшной полости и малого таза, МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, КТ органов брюшной полости и грудной клетки с контрастным усилением. По показаниям выполнялись фиброколоноскопия и цистоскопия.

В случае, если биопсия выполнялась в другом лечебном учреждении, проводился пересмотр стекол и блоков гистологических препаратов.

УЗИ органов малого таза и МРТ малого таза в обязательном порядке проводилась на базе ФГБУ <<НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова>> Минздрава России.

Все больные были оперированы лапароскопическим методом с использованием видеокамеры высокого разрешения, инсуффляции, источника освещения, маточного манипулятора, стандартных инструментов стандартной

длины, электрохирургической аппаратуры и ультразвукового скальпеля (Harmonic).

Критерием включения в исследования являлся морфологически верифицированный РШМ с клинической установленными стадиями IA1–IIA1.

Критериями исключения из исследования являлись:

- Клинические стадии РШМ > IIA1.
- Наличие инвазии в параметрии по данным МРТ малого таза.
- Выявленные при МРТ увеличенные забрюшинные лимфоузлы >14 мм с интерпретацией о явно метастатических поражениях.
- Наличие отдаленных метастазов.
- Наличие в анамнезе хирургического или лучевого лечения РШМ.
- Первично-множественные опухоли.

Исследование проводилось в два этапа: на первом предварительном этапе (с 2015 по 2018 гг.) была отработана методика определения сигнального лимфатического узла методом флуоресценции.

С этой целью в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было проведено исследование по картированию СЛУ методом флуоресценции с применением препарата ICG у 44 больных РШМ IA2, IB1–IIA1.

Индоцианин зеленый вводился в строму шейки матки соответственно цифрам условного циферблата в 3 и в 9 ч.

Частота выявления СЛУ составила 43/44 (97,7%), частота двустороннего определения СЛУ – 34/44 (77,3%). Только у одной (2,3%) больной СЛУ не был обнаружен. Суммарно у 44 больных обнаружены 102 СЛУ (справа – 50 СЛУ, слева – 51 и 1 СЛУ в парааортальной зоне) (медиана – 2,31).

СЛУ наиболее часто локализовались во внутренней группе лимфоузлов, ближе к бифуркации общей подвздошной артерии – 70 (68,6%). Метастатическое поражение СЛУ выявлено у 6/44 (13,6%) больных. Только у одной (2,3%) больной был найден метастатически пораженный лимфоузел, который не являлся сигнальным. При обнаружении метастаза в СЛУ выполнялась лапароскопическая

РГЭ с расширенной параметрэктомией, тазовой и парааортальной лимфаденэктомией (РГЭ С2 типа).

Таким образом, чувствительность флуоресцентного метода для картирования СЛУ у больных РШМ составила 97,7%.

Исследование показало, что определение СЛУ методом флуоресценции с использованием препарата ICG у больных РШМ является эффективным методом диагностики и позволяет произвести их топическую диагностику, интраоперационно рестадирировать заболевание и изменить лечебную тактику [17].

Следующим этапом исследования явилось оценка эффективности картирования СЛУ с применением препарата индоцианина зеленого (ICG).

Для этого все пациентки были распределены на две группы: основная (проспективная) группа и группа сравнения (ретроспективная группа).

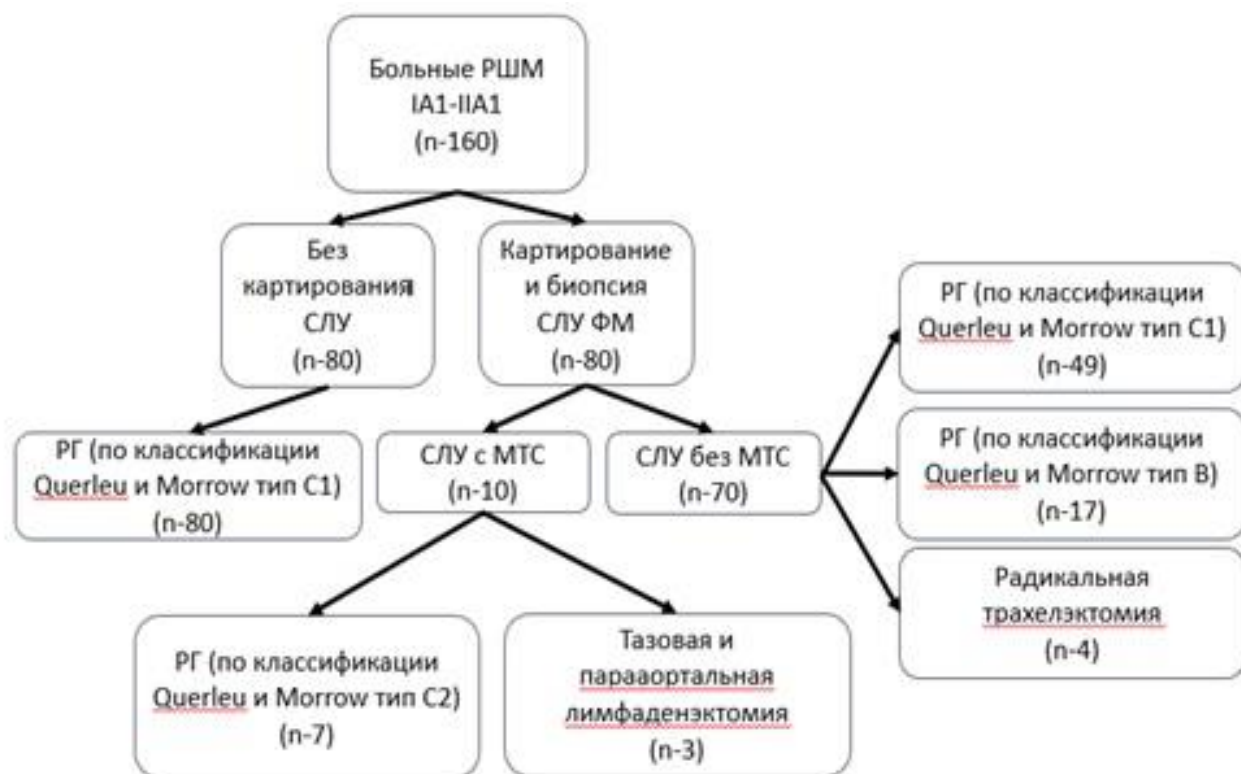
В основную группу вошли 80 больных, которые в период с 2015-2018 гг. получили специализированное хирургическое лечение с использованием флуоресцентного метода с применением препарата индоцианина зеленого (ICG) для проведения картирования СЛУ. Пациентки основной группы подписывали информированное согласие на участие в исследовании по картированию СЛУ методом флуоресценции с использованием препарата ICG.

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

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

Дизайн исследования представлен в рисунке 13.

Дизайн исследования



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

Рисунок 13. Дизайн исследования.

Возраст участниц исследования в основной группе – 26-62 лет (в среднем 36,6 года). В группе сравнения – 27 - 70 лет (в среднем - 44,2 года)($p>0,05$) (таблица 7).

Таблица 7. Распределение больных РШМ по возрасту

Возраст	Кол-во больных абс. (%)	
	основная группа (n=80)	группа сравнения (n=80)
20-30	4 (5%)	5(6,25%)
30-40	29 (36,25%)	25(31,25%)
40-50 лет	28 (35%)	30(37,5%)
50-60 лет	15 (18,75%)	15(18,75%)
>60 лет	4 (5%)	5(6,25%)

Согласно классификации ВОЗ 2000 года, все пациентки, вошедшие в настоящее исследование, распределились по степеням ожирения по индексу массы тела (ИМТ) (таблица 8).

Таблица 8. Классификация степени ожирения по ИМТ и риску сопутствующих заболеваний по ВОЗ (2000)

Типы ожирения	ИМТ, кг/м²	Риск сопутствующих заболеваний
Нормальная масса тела	<24	Средний
Избыточная масса тела	25,0-29,9	Умеренный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Увеличенный
Ожирение II степени	35,0-39,9	Высокий
Ожирение III степени	> 40,0	Крайне высокий

Распределение по группам обусловлено возможными особенностями окрашивания СЛУ у больных с выраженным ожирением. В данном исследовании учтены корреляционные отношения между эффективностью окрашивания СЛУ и степенью ожирения (таблица 9).

Таблица 9. Распределение больных РШМ по ИМТ

ИМТ (кг/м²)	Группы									
	норма		избыток массы тела		ожирение I степени		ожирение II степени		ожирение III степени	
	18,5-24,9		25,0-29,9		30,0-34,9		35,0-39,9		≥40,0	
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)
Основная группа (n=80)	42	52,5	20	25,0	10	12,5	3	3,75	5	6,25
Группа сравнения (n=80)	10	12,5	16	20,0	25	31,25	26	32,5	3	3,75
Всего (n=160)	52	32,5	36	22,5	35	21,9	29	18,1	8	5
P (χ²)	0,001		0,570		0,007		0,001		0,716	

Индекс массы тела (ИМТ) – в основной группе – 17,9-43,1 (24,0) кг/м². В группе сравнения ИМТ составил 17,8-44 (28,7) кг/м² при $p > 0,05$.

При анализе установлено, что показатели частоты ожирения II ст. у пациенток из группы сравнения значительно превосходят показатели основной группы (32,5% против 3,75%).

При гистологическом исследовании обеих групп у большинства больных выявлен плоскоклеточный рак (основная группа – 69/80 (86,3%), группа сравнения – 74/80 (92,5%)), $p = 0,304$. Аденокарцинома диагностирована у 10/80 (12,5%) в основной группе и у 6/80 (7,25%) в группе сравнения, $p = 0,42$. В основной группе в 1 случае диагностирована светлоклеточная карцинома – 1,25%, $p = 0,31$ (рисунок 14).

По данным рисунка 15 выявлено преобладание умеренной степени дифференцировки опухоли, наблюдаемой у 35/80 (43,75%) в основной группе и 58/80 (72,5%) в группе сравнения, $p = 0,001$. Низкодифференцированный РШМ встречается в обеих группах с одинаковой частотой – 18/80 (22,5%), $p = 1,000$. Высоккодифференцированный рак в основной группе выявлен у 27/80 больных (33,75%) и у 4/80 (5%) в группе сравнения, $p = 0,01$.

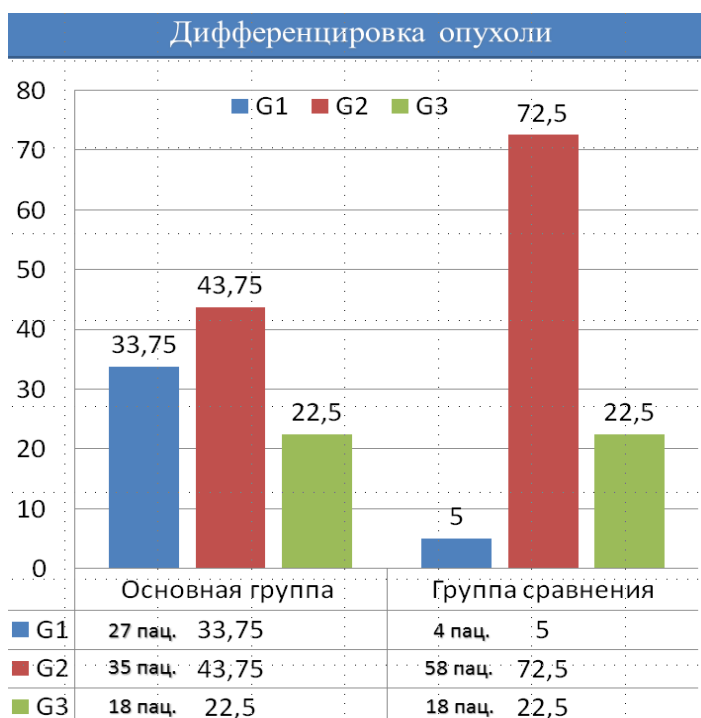


Рисунок 14. Распределение больных раком шейки матки в зависимости от морфологического типа опухоли.



G1 – высокодифференцированный рак; G2 – умереннодифференцированный рак;

G3 – низкодифференцированный рак.

Рисунок 15. Распределение больных раком шейки матки в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

Распределение больных раком шейки матки по стадиям заболевания представлено в таблице 10.

Таблица 10. Распределение больных раком шейки матки по клиническим стадиям заболевания

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

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

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

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

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

Распределение больных по размерам опухоли шейки матки основной группы определяется тем, что по данным некоторых зарубежных публикаций, размеры опухоли шейки матки могут влиять на частоту обнаружения СЛУ, что стало поводом анализа результатов, полученных у больных РШМ с размерами опухолей <2 см или >2 см (таблица 11).

Таблица 11. Размеры опухоли шейки матки

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

Также в обеих группах на основе предоперационного гистологического материала проанализированы данные о лимфооваскулярной инвазии (таблица 12).

Таблица 12. Наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии по гистологическому исследованию биопсионного материала

Группы	ЛВИ			
	наличие ЛВИ		отсутствие ЛВИ	
	абс.	%	абс.	%
Основная группа (n=80)	24	30	56	70
Группа сравнения (n=80)	12	15	68	85
Всего (n=160)	36	22,5	124	77,5
P (χ^2)	0,001			

2.2 Методы клинического стадирования

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

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

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

Оценка лимфатического статуса при РШМ осуществлялась с использованием следующих методик: получение T2 взвешенных изображений высокого

разрешения и T1 взвешенных изображений с применением жироподавления и контрастного усиления.

Чаще всего пороговым размером регионарных лимфатических узлов при РШМ принимается 10 мм, хотя они могут варьировать в разных анатомических группах лимфоузлов.

Основными критериями для оценки состояния лимфоузлов по данным МРТ являются:

1. Структура лимфоузлов не визуализируется – если лимфоузлы не увеличены, то нет оснований подозревать на метастатическое поражение.

2. Увеличенные лимфоузлы без явных структурных изменений могут быть обусловлены воспалительным процессом. Есть основания подозревать на метастатическое поражение.

3. Увеличение лимфоузлов относительно принятой верхней границы и наличие зоны некроза в центре лимфоузлов, которая при контрастировании визуализируется более отчетливо, расцениваются как метастатическое поражение.

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

Все больные РШМ по результатам предоперационного МРТ исследования были разделены на 3 группы (таблица 13).

Таблица 13. МРТ оценка статуса тазовых лимфоузлов у больных РШМ (n=160)

Размеры и структура лимфатического узла	Основная группа		Группа сравнения		P (χ^2)
	абс.	%	абс.	%	
менее 9 мм без структурных изменений (расценены как неизмененные)	50	62,5	62	77,5	0,057
9-11 мм с/без структурными изменениями (расценены как подозрительные)	26	32,5	16	20	0,105
12-13 мм со структурными изменениями (расценены как пораженные)	4	5	2	2,5	0,677
ВСЕГО	80		80		-
Примечание – группы были статистически однородными, $p > 0,05$					-

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

Оценивались: размеры опухоли, распространение опухоли на параметральную, паравезикальную, параректальную клетчатку и состояние регионарных лимфатических узлов.

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

2.3 Хирургическое лечение больных раком шейки матки с детекцией сигнальных лимфатических узлов флуоресцентным методом с индоцианином зеленым

Лапароскопические вмешательства выполнены с использованием видеокамеры высокого разрешения с функцией ближнего инфракрасного свечения (NIR), стандартных инструментов стандартной длины, ультразвукового скальпеля (Harmonic), маточного манипулятора с атравматическим наконечником и видеокамеры с прямой оптикой (рисунок 16).



Рисунок 16. Лапароскоп и рабочие инструменты.

Все пациентки основной группы были прооперированы лапароскопическим доступом с детекцией СЛУ флуоресцентным методом с использованием препарата ICG. В группе сравнения также использовался лапароскопический доступ, где методы по определению СЛУ не использовались.

Всем больным за 1 час до хирургического лечения проводилась предоперационная профилактическая антибиотикотерапия цефалоспоринами III

поколения. В послеоперационном периоде антибиотикотерапия назначалась при наличии показаний.

Операции выполнялись под общей комбинированной анестезией с ИВЛ. Время операции считалась с момента разреза кожи до наложения последнего шва на кожу. Пациентки укладывались на операционный стол в литотомическом положении. Верхние конечности пациентки устанавливались вдоль туловища во избежание травм плечевого сплетения и более эргономичной работе хирурга и ассистента. Нижние конечности фиксировались на специальных ногодержателях разведенными на 45° согнутыми в тазобедренных суставах. Лапароскопические операции проводились в положении Тренделенбурга с использованием 4-5 троакаров и видеоэндоскопической установки фирмы «Karl Storz Image 1 Spies» (рисунок 17).



Рисунок 17. Видеоэндоскопическая система.

После обеспечения карбоксиперитонеума до интраабдоминального давления 12-14 мм рт. ст. в околопупочной зоне устанавливался 12 мм троакар для (0⁰) оптической системы, два 5 мм троакара в правой и левой подвздошных областях в 2-3 см-ах медиальнее передне-верхней подвздошной ости и один 5 мм троакар устанавливается в надлобковой области на 8-10 см ниже пупка. При наличии пупочной грыжи, спаечной болезни малого таза, перенесенных операций в малом тазу или ожирения, игла Вереща устанавливалось в наиболее безопасной области в левом подреберье по среднеключичной линии в т.н. точке Palmer-a.

При всех операциях использовался маточный манипулятор с атравматическим наконечником. Особенность маточного манипулятора и эргономичность заключается в том, что он способствует хорошей визуализации сводов влагалища и воспрепятствует потере пневмоперитонеума при кольпотомии благодаря наличию 3 резиновых колец.

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

Коагуляция маточных труб и введение препарата ICG в строму шейки матки. С целью воспрепятствования ретроградной диссеминации злокачественных клеток в брюшную полость, в обязательном порядке, перед установкой маточного манипулятора с атравматическим наконечником производилась коагуляция маточных труб у трубно-маточных углов. Затем препарат индоцианин зеленый (ICG PULSION) (25 мг препарата, разведенного в 10 мл воды для инъекции)

вводился в строму шейки матки на глубину 1 см на 3-м и 9-м часах условного циферблата по 5 мл в каждой точке (рисунок 18).



А

Б

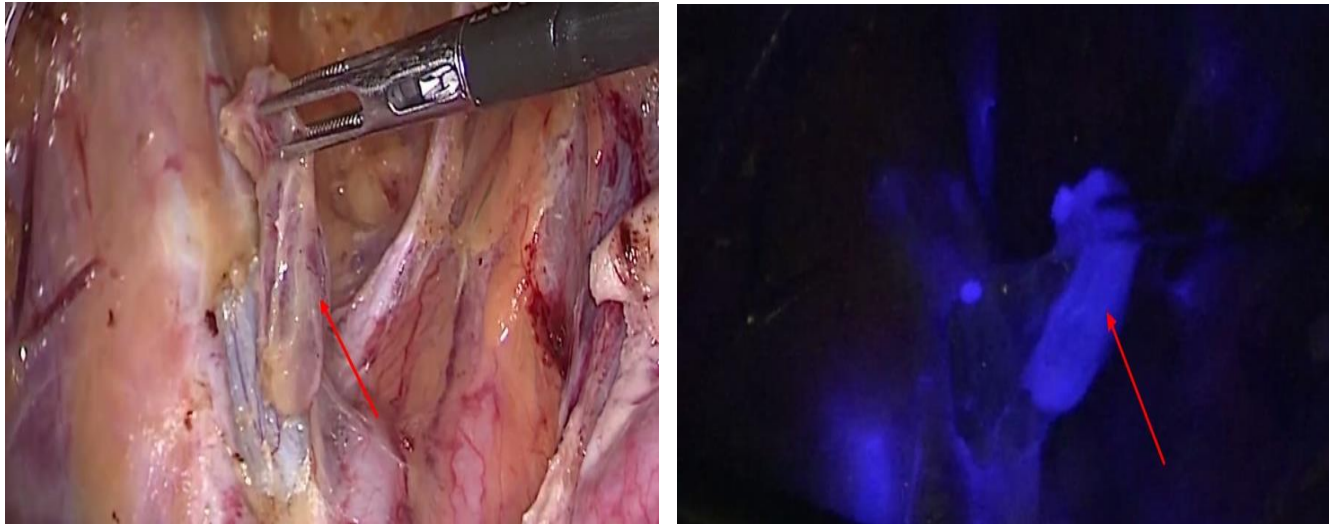
А – ICG; Б – точки введение.

Рисунок 18. Краситель ICG и точки введение препарата в строму шейки матки.

Пересечение круглых связок матки и визуализация СЛУ. С помощью маточного манипулятора матка отводилась в противоположную сторону, что способствовало натяжению круглой связки, после чего производилась ее коагуляция и пересечение с созданием доступа к передней и задней листкам широкой связки. После чего с обеих сторон рассекалась брюшина, покрывающая крупные сосуды малого таза создавая доступ к параметриям. Затем с обеих сторон производилась диссекция латерального паравезикального пространства, что позволяло визуализировать группы наружных, общих, внутренних и obturatorных лимфоузлов. Сразу же после визуализации параметриев с обеих сторон видеокамера переключалась в инфракрасный режим (режим ICG) для идентификации СЛУ и определения их локализации.

Сигнальными считались те лимфоузлы, которые окрашивались первыми. В большинстве случаев окрашивание происходило в течение 10 ± 2 минут. В некоторых

случаях СЛУ окрашивались в зеленый цвет под белым цветом. При переключении на инфракрасный режим, визуализировались лимфатические протоки, коллекторы и сигнальные лимфоузлы, что позволяло хирургу определить лимфатические пути и коллекторы (рисунки 19, 20).



А

Б

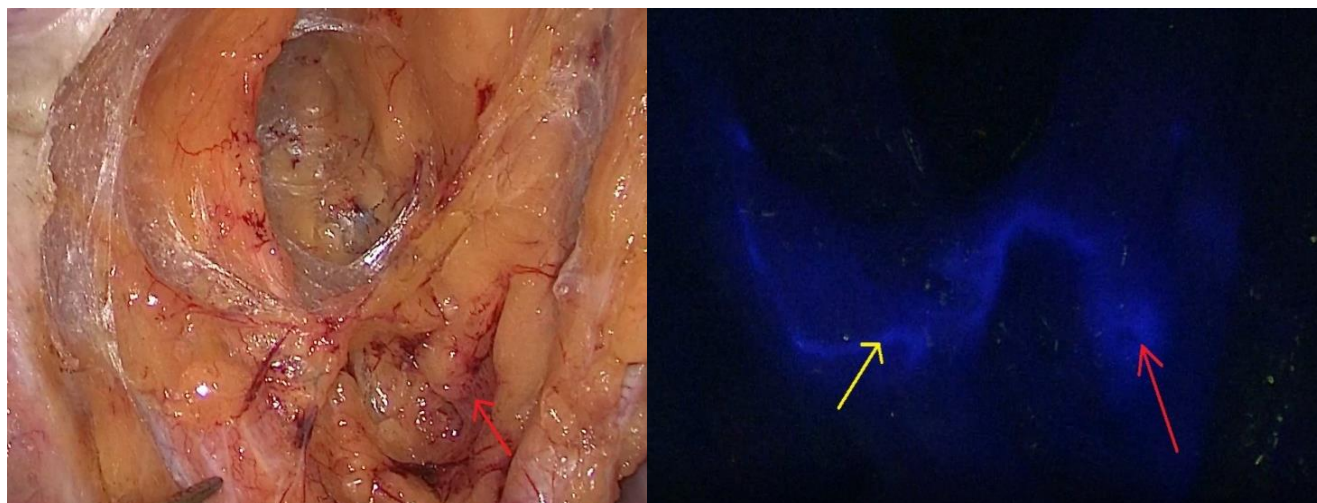
А – в обычном режиме; Б – в инфракрасном режиме (режим ICG).

Красная стрелка – СЛУ.

Рисунок 19. Выявленный СЛУ слева во внутренней группе лимфоузлов.

Производилось удаление всех СЛУ, далее помещались в специальный эндоскопический контейнер, удалялись из брюшной полости через 10 мм троакар, который устанавливался слева в области подреберья по среднеключичной линии. Удаленные СЛУ отправлялись на срочное патогистологическое исследование. Также удалялись лимфоузлы подозрительные на метастатическое поражение: увеличенные либо со структурными изменениями.

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



А

Б

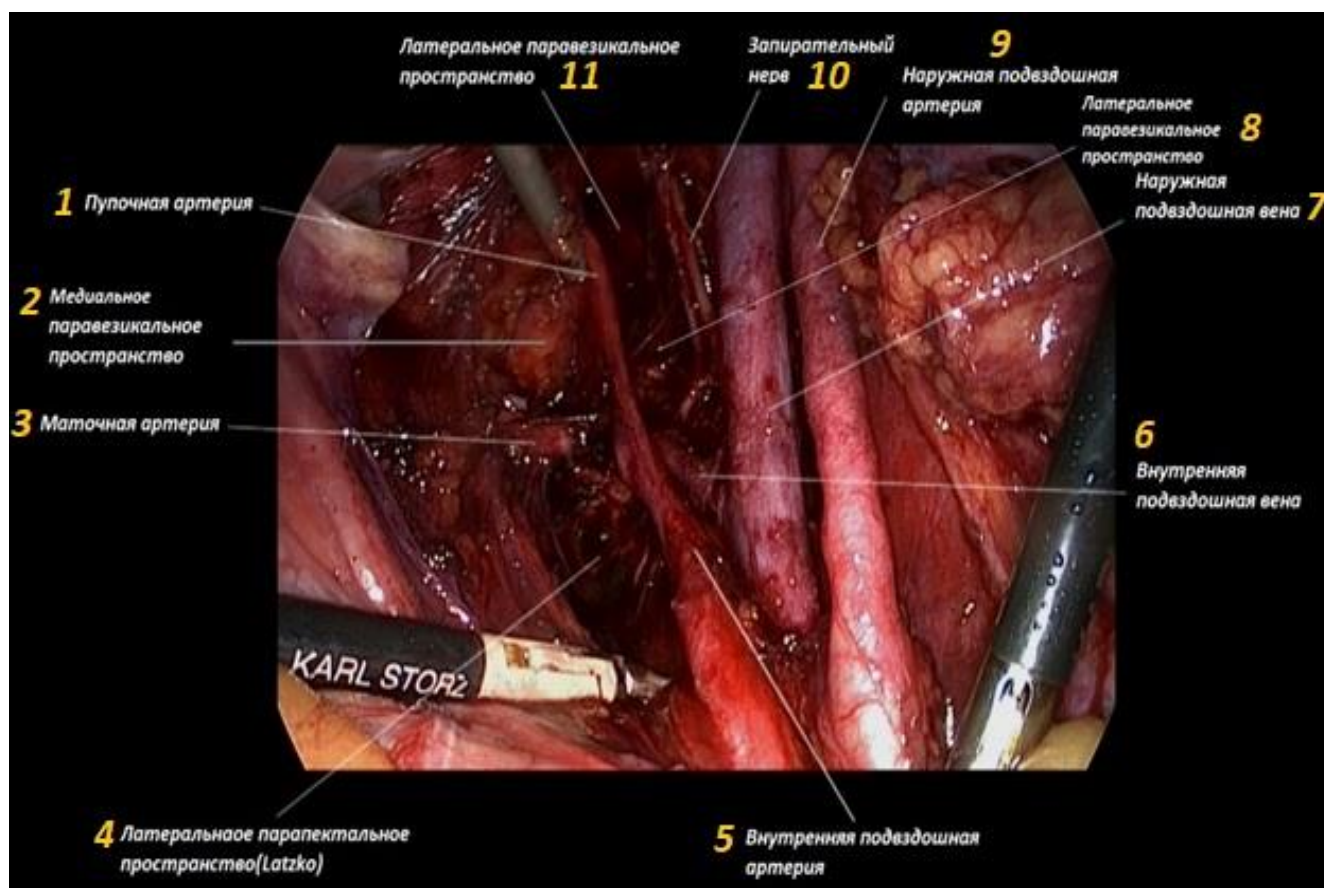
А – в обычном режиме. Красная стрелка – СЛУ; Б – в инфракрасном режиме (режим ICG).

Желтая стрелка – лимфатический проток, красная стрелка – СЛУ.

Рисунок 20. Выявленный СЛУ справа во внутренней группе лимфоузлов.

Первым этапом производилась латеральная диссекция вдоль наружных подвздошных сосудов. Латеральной границей диссекции является генито-фemorальный нерв, располагающийся на поверхности грушевидной мышцы, либо фасция, покрывающая грушевидную мышцу. Производилась также диссекция клетчатки между наружной подвздошной артерией и веной. Медиальной границей диссекции являлась пупочная артерия (*a. umbilicalis*), нижней границей - обтураторный нерв (*n. obturatorius*). Вход в обтураторную ямку осуществлялся с латеральной стороны наружных подвздошных сосудов (илео-сакральное пространство).

После идентификации обтураторного нерва удалялся весь блок лимфатических узлов с клетчаткой и помещался в специальные эндоскопические контейнеры (*endobag*) (рисунок 21).



- | | |
|--|--|
| 1 – Пупочная артерия (a. umbilicalis) | 6 – Внутренняя подвздошная вена |
| 2 – Медиальное паравезикальное пространство | 7 – Наружная подвздошная вена |
| 3 – Маточная артерия (a. uterina) | 8 – Латеральное паравезикальное пространство |
| 4 – Латеральное параректальное пространство | 9 – Наружная подвздошная артерия |
| 5 – Внутренняя подвздошная артерия. | 10 – Запирательный нерв (n. obturatorius) |
| 11 – Латеральное паравезикальное пространство. | |

Рисунок 21. Анатомические структуры и пространства малого таза справа после тазовой лимфаденэктомии и диссекции клетчаточных пространств.

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

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

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

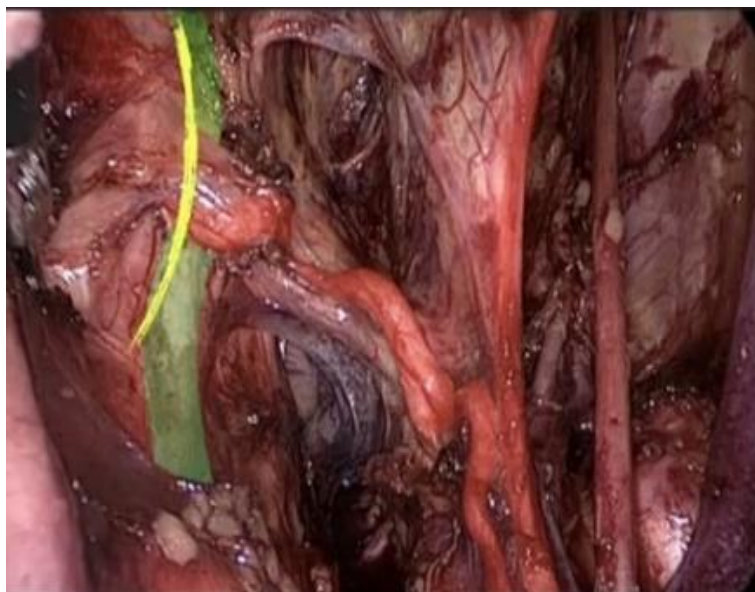
Радикальная гистерэктомия (тип В)

Радикальная гистерэктомия В типа по классификации Querleu и Morrow соответствует модифицированной РГЭ II типа (Piver).

Иссечение воронко-тазовой или собственной связки яичника (при транспозиции яичников). Производится рассечение воронко-тазовой связки. Сосуды связки пересекались маленькими порциями с предварительной коагуляцией перед каждым отсечением.

В случаях сохранения яичников, коагулировались и пересекались собственные связки яичников с удалением маточных труб. Далее последовательно проводилась диссекция интрафасциальных клетчаточных пространств малого таза: медиальное околопузырное пространство, медиальное (*Okabayashi*) и латеральное (*Latzko*) параректальные пространства, ректо-вагинальное, пузырно-маточное и предпузырное пространства мочеточников (*Yabuki*).

При РГЭ В типа не планируется идентификация и пересечение гипогастральных нервных окончаний. Мочеточник визуализируется в параметрии. Производится диссекция мочеточника, мочеточник мобилизуется от шейки матки латерально, но не отделяется от переднего и латерального параметрия. В медиальном направлении отсекается небольшая часть переднего параметрия. Границами резекции бокового параметрия являются мобилизованный от переднего параметрия мочеточник. Резекция латерального параметрия подразумевает отсечение лишь 1-1,5 см парацервикса (рисунок 22).



Зеленым цветом отмечен мочеточник.

Желтым цветом отмечен уровень латеральной параметрэктомии.

Рисунок 22. Граница латеральной параметрэктомии.

Мочеточниковая артерия, отходящая от маточной артерии, является ориентиром границы удаляемого латерального параметрия. Задняя параметрэктомия подразумевает удаление лишь 1-2 см. Границы рассечения заднего параметрия зависят от объема удаляемого латерального параметрия. В вертикальном измерении задняя параметрэктомия производится на уровне мочеточника.

Радикальная гистерэктомия (тип С)

В классификации радикальной гистерэктомии типа С различают: РГЭ С1 тип – нервосберегающая радикальная гистерэктомия и РГЭ С2 тип – не нервосберегающая радикальная гистерэктомия.

Эти 2 типа РГ отличаются друг от друга резекцией параметрия в вертикальном измерении (глубиной) и передней параметрэктомией. Радикальная гистерэктомия С2 типа подразумевает более глубокую параметрэктомию с иссечением гипогастральных нервов и проведение передней параметрэктомии по краю стенки мочевого пузыря.

При нервосберегающей РГЭ по классификации Querleu и Morrow С1 типа диссекция мочеточника проводится в пространстве Morrow. На этом этапе

производится деликатная диссекция мочеточника, без нарушения его кровоснабжения. Далее мочеточник мобилизуется от шейки матки в латеральную сторону и передний параметрий отсекается на расстоянии 1-2 см (рисунок 23). При РГЭ С2, передний параметрий отсекается по стенке мочевого пузыря.



Зеленым цветом отмечен мочеточник.

Оранжевым цветом отмечен уровень латеральной параметрэктомии.

Рисунок 23. Граница латеральной параметрэктомии.

Латеральная параметрэктомия. Как при РГЭ С1 типа, так и при С2 в горизонтальном измерении границами латеральной параметрэктомии являются внутренние подвздошные артерии и вены.

При РГЭ С1 типа глубина параметрэктомии является глубокая маточная вена, которая локализуется на 1-2 см ниже маточной артерии. Кaudальной границей латерального параметрия является висцеральное нервное сплетение (splanchnic nerve). При РГЭ С2 типа линия рассечения продолжается по медиальной границе внутренних подвздошных сосудов и доходит до крестца. Такая глубокая резекция позволяет удалить большой блок латерального параметрия.

Передняя параметрэктомия. При выполнении РГЭ С1 типа частичная диссекция мочеточника от переднего параметрия позволяет в сагиттальном направлении резецировать 1-2 см переднего параметрия и большую ее медиальную

часть, т.к. РГЭ С1 не предусматривает рассечение гипогастральных нервных сплетений. При РГЭ С2 типа производится полная диссекция мочеточника от переднего параметрия, что позволяет полностью резецировать медиальную и латеральную часть переднего параметрия до уровня стенки мочевого пузыря. Глубина резекции ограничивается уровнем паракольпия и влагалища. Пузырные нервные сплетения гипогастрального нерва не сохраняются.

Задняя параметрэктомия. Диссекция заднего параметрия выполняется с сохранением нижних гипогастральных нервов. Рассечение заднего параметрия производится на уровне верхней 2/3 крестцово-маточной связки.

Радикальная гистерэктомия С2 типа подразумевает полное удаление заднего параметрия вглубь связок прямой кишки, при котором основные ветви гипогастрального нерва рассекаются.

На завершающем этапе операции выполняется круговая кольпотомия на уровне верхней трети влагалища. Удаляемый препарат и специальные эндоскопические контейнеры извлекаются через влагалище (рисунок 24). Далее 5 мм надлобковый троакар заменяется на 10 мм и влагалище ушивается 3 рассасывающими нитками Vicryl.



Рисунок 24. Макропрепарат после выполнения РГЭ С1 типа.

С целью предупреждения посткастрационного синдрома в 30 (37,5%) случаях в основной группе и в 27 (33,7%) - в группе сравнения выполнялась транспозиция яичников на уровне верхнего края крыла подвздошной кости. Показаниями для транспозиции послужили: молодой возраст пациентки, плоскоклеточная тип опухоли и отсутствие метастатического поражения СЛУ.

Видеоассистированная радикальная трахелэктомия

Лапароскопическая радикальная трахелэктомия заключалась в полном удалении шейки матки, верхней 1/3 влагалища, парацервикальной и паравагинальной клетчатки, пузырно-маточных, кардинальных, крестцово-маточных связок и тазовых лимфатических узлов. Для реализации репродуктивной функции сохраняли тело матки, яичники и маточные трубы. Операция начиналась коагуляцией и пересечением круглой связки, создавая доступ к забрюшинным тазовым лимфатическим узлам. Далее производилось картирование СЛУ, техника которой описана выше и подвздошно-тазовая лимфаденэктомия. При отсутствии данных за метастатическое поражение СЛУ производилась радикальная трахелэктомия. Следующим этапом открывались паравезикальные, параректальные интрафасциальные пространства малого таза. Этапы параметрэктомии те же, что и при РГЭ С1 типа. Маточные артерии коагулировались и отсекались у места отхождения от внутренней подвздошной артерии. Шейка матки отсекалась на уровне перешейка.

Шейка матки отсекалась от матки влагалищным доступом и производилась циркулярная биопсия оставшейся части шейки матки со срочным гистологическим исследованием с целью оценки состояния краев резекции. Далее формировался анастомоз между маткой и влагалищем узловыми швами.

Парааортальная лимфаденэктомия

Парааортальная лимфаденэктомия производилась в случаях подтверждённого метастатического поражения СЛУ тазовых групп.

Во время выполнения парааортальной лимфаденэктомии менялось расположение хирурга и ассистента у операционного стола, видеомонитор устанавливался за головным концом пациентки, хирург становился между ног

больной. Больной придавалось 10-градусное положение Тренделенбурга. Дополнительные троакары не устанавливались при выполнении этого этапа.

Хирург манипулировал инструментами, введенными через левый и центральный троакар. Ассистент становился слева от пациентки, левой рукой манипулируя эндоскопом и правой рукой инструментом.

Границами парааортальной лимфаденэктомии являлись: латеральная граница – мочеточник, верхняя граница – почечные вены, нижняя граница – общая наружная подвздошная артерия.

Петли тонкой кишки смещались в левый верхний квадрант брюшной полости. Брюшина вскрывалась над правой общей подвздошной артерией, бифуркацией аорты и аорты, после чего специальными ретракторами T-LIFT мобилизованная брюшина с обеих сторон фиксировалась и подтягивалась к передней брюшной стенке, тем самым, во-первых позволяя создать хороший обзор для визуализации парааортальной зоны, во вторых давала возможность ассистенту свободно манипулировать инструментом. После того, как идентифицировалась передняя поверхность аорты и нижней полой вены острая и тупая диссекция продолжалась до идентификации почечных вен. Поясничные отделы мочеточников и яичниковые сосуды мобилизовались в латеральную сторону. Таким образом, идентифицировались все ориентиры, необходимые для безопасной парааортальной, аортокавальной и паракавальной лимфодиссекции по уровню почечных сосудов.

Лимфодиссекция производилась с использованием биполярного коагулятора и ультразвукового скальпеля Harmonic. Все удаленные лимфатические узлы с клетчаткой помещались соответственно группам лимфоузлов в эндоскопические контейнеры и извлекались из брюшной полости через влагалище либо через 12 мм порт.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

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

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

В группе сравнения у 55 больных РШМ при размере лимфоузла <9 мм патоморфологическое подтверждение метастатического поражения выявлено у 1 пациентки – 1/55 (1,8%). При размерах лимфоузлов 9-11 мм – 2/23 (8,7%). При размерах 12-13 мм – 2/2 (100%) (таблица 14).

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

Диагностическая информативность МРТ и УЗИ рассчитывалась по стандартным критериям: чувствительность, специфичность и точность метода по следующим формулам:

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

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

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

Таблица 14. Оценка статуса лимфатических узлов при помощи МРТ и патогистологического исследование.

	Параметр исследования	МРТ n-160		Метастатическое поражение		P (χ^2)
		КОЛ-ВО случаев	%	КОЛ-ВО случаев	%	
Основная группа	менее 9 мм без структурного изменения (расценены как не измененные)	50	62,5	3	27,3	0,612
Группа сравнения	менее 9 мм без структурного изменения (расценены как не измененные)	55	68,7 5	1	20	
Основная группа	9-11 мм с/без структурными изменениями (расценены как подозрительные)	26	32,5	6	54,5	0,276
Группа сравнения	9-11 мм с/без структурными изменениями (расценены как подозрительные)	23	28,7 5	2	40	
Основная группа	12-13 мм со структурными изменениями (расценены как пораженные)	4	5	2	18,2	1,000
Группа сравнения	12-13 мм со структурными изменениями (расценены как пораженные)	2	2,5	2	0	

Истинно положительными (ИП) примерами считаются случаи совпадения диагноза по данным лучевых методов диагностики и патоморфологического исследования. Истинно отрицательными (ИО) считаются случаи отсутствия метастатического поражения при исследовании лучевыми методами и гистологическом заключении. Ложно положительными (ЛП) результатами (гипердиагностика) считаются случаи несовпадения положительного на метастатическое поражение лимфоузла по данным лучевой диагностики с отрицательным гистологическим заключением. Ложно отрицательными (ЛО) случаями считаются отрицательные результаты лучевой диагностики при положительных патоморфологических заключениях (таблица 14).

Таблица 15. Чувствительность, специфичность и точность метода МРТ в оценке состояния регионарных лимфатических узлов у больных РШМ

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

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

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

Таблица 16. Чувствительность, специфичность и точность метода УЗИ в оценке состояния регионарных лимфатических узлов у больных РШМ

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

Таким образом, чувствительность, специфичность и точность метода МРТ с в/в контрастированием в обеих группах составили 61,87%, 98,59% и 95,85% соответственно (таблица 15).

Чувствительность, специфичность и диагностическая точность УЗИ составила - 36,36%, 88,4% и 81,25% соответственно (таблица 16).

3.2 Топическая анатомия выявленных сигнальных лимфатических узлов

Сигнальные лимфатические узлы были определены у 78/80 больных (97,5%), частота одностороннего и двустороннего выявления СЛУ составили 14/78(18%) и 64/78 (82,0%) соответственно. Только у двух 2/80 больных (2,5%) СЛУ не были обнаружены (таблица 17).

Таблица 17. Частота детекции СЛУ флуоресцентным методом

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

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

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

в общей подвздошной группе лимфоузлов - 8/176 СЛУ (4,6%), в пресакральной группе лимфоузлов - 2/176 СЛУ (1,1%), в парааортальной группе лимфоузлов (аорто-кавальная группа) - 3 СЛУ (1,7%).

У трех пациенток с обнаруженными СЛУ в парааортальной группе лимфоузлов выявлены: в первом случае - 4 СЛУ (2 слева (бифуркации общей подвздошной артерии), 1 справа (обтураторная группа) и 1 в аорто-кавальная группа). Во втором случае 3 СЛУ – по одному СЛУ справа и слева в обтураторных группах и один СЛУ в аорто-кавальная группа. В третьем случае обнаружены 2 СЛУ - 1 СЛУ справа в области бифуркации общей подвздошной артерии и один СЛУ в аорто-кавальная группа (рисунок 25).

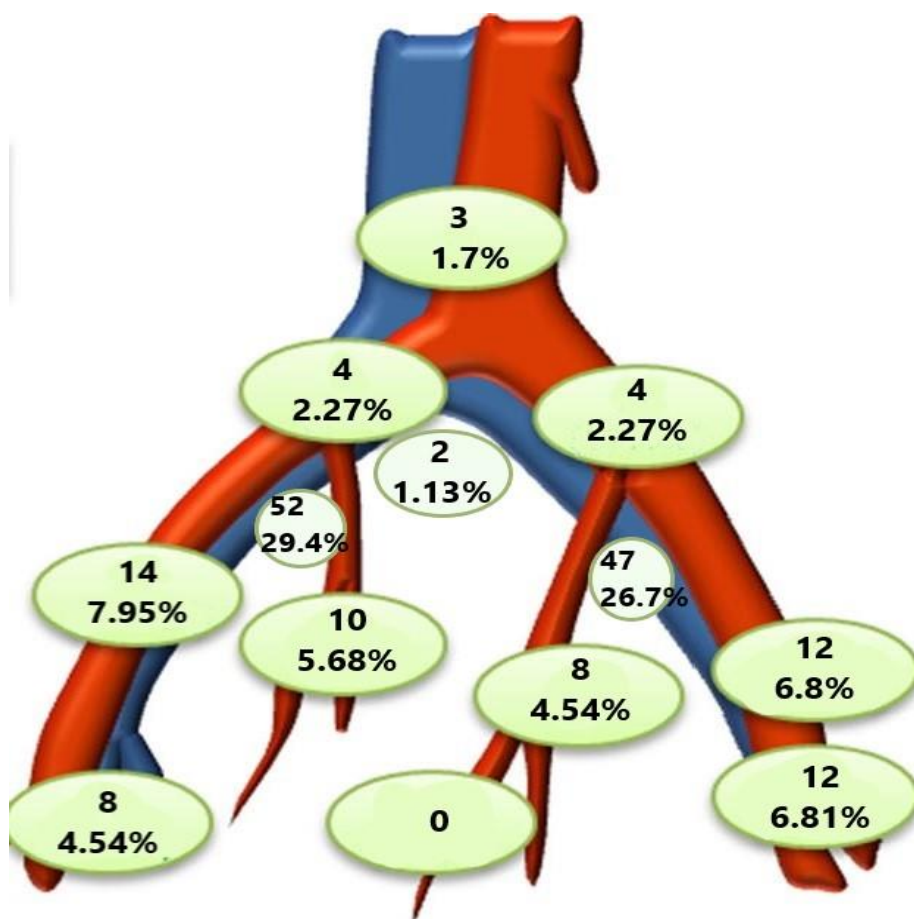


Рисунок 25. Локализация и количество СЛУ, выявленных флуоресцентным методом.

Изолированный СЛУ в парааортальной группе не был выявлен ни в одном из случаев. В одном случае был определен 1 изолированный СЛУ в пресакральной

зоне справа. При распределении СЛУ по правой и левой стороне лимфооттока соотношение составило 52% и 48% соответственно (таблица 18).

Таблица 18. Локализация СЛУ при картировании флуоресцентным методом с ICG у 80 больных РШМ

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

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

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

Таблица 19. Распределение больных раком шейки матки в зависимости от числа удаленных тазовых лимфатических узлов

Группы	Тазовые лимфоузлы (медиана)
Основная группа	23,09
Группа сравнения	19,3
P (χ^2)	0,589

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

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

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

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

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

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

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

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

При анализе локализации метастатически пораженных СЛУ обнаружено, что в 50 % случаев (5/10) метастатическое поражение СЛУ встретилось в области бифуркации общей подвздошной артерии (таблица 20).

Таблица 20. Локализация метастатически пораженных СЛУ у больных РШМ основной группы.

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

Диагностическая эффективность метода детекции СЛУ при помощи ICG рассчитывалась по стандартным критериям: чувствительность, специфичность, точность метода по следующим формулам:

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

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

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

Данные для анализа оценки диагностической значимости отображены в таблице 21.

Таблица 21. Критерии оценки диагностической значимости при биопсии СЛУ

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

Лишь только в одном случае из 80 наблюдений (1,25%) в выявленном СЛУ не было метастатического поражения, тогда как метастаз был обнаружен в лимфоузле, который в данном случае не являлся сигнальным (таблица 22).

Данные клинико-морфологических характеристик больных основной группы, у которых СЛУ или лимфоузлы представлялись метастатически пораженными отображены в таблице 23.

Таблица 22. Чувствительность, специфичность и точность биопсии СЛУ в оценке лимфатического статуса

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

В рисунке 26 отображены показатели диагностической информативности биопсии СЛУ, МРТ и УЗИ в определении статуса лимфоузлов.

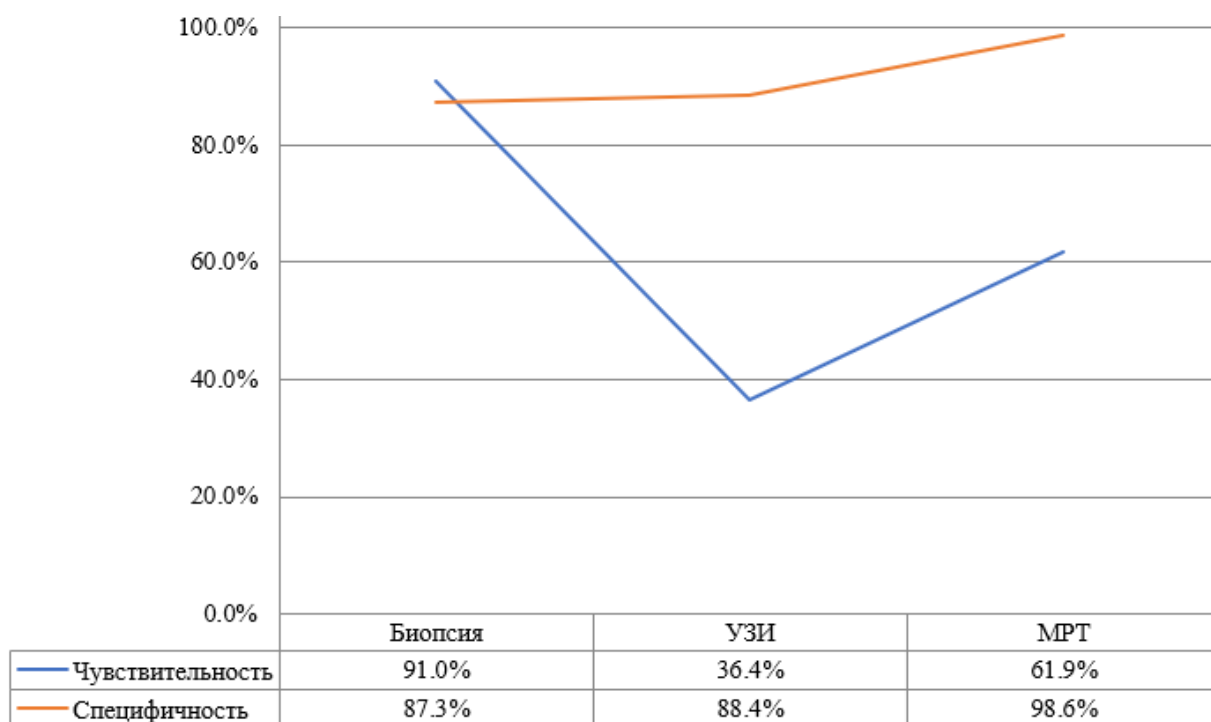


Рисунок 26. Чувствительность и специфичность биопсии СЛУ, УЗИ и МРТ.

Таблица 23. Сопоставление окончательного гистологического исследования метастатически пораженных лимфоузлов в основной группе после картирования СЛУ с ICG

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

В результате картирования СЛУ методом флуоресценции с применением препарата ICG и срочного гистологического исследования в 6 случаях из 10 (60,0%) произошло изменение стадии заболевания (таблица 24).

Таблица 24. Изменение стадии заболевания в основной группе в зависимости от результатов срочного гистологического исследования СЛУ

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

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

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

В группе сравнения стадия заболевания подверглась изменению только по данным окончательного гистологического исследования (таблица 25).

Таблица 25. Изменение стадии заболевания в группе сравнения в зависимости от результатов окончательного гистологического исследования

Клиническая стадия FIGO, TNM	Клиническая стадия FIGO, TNM после результата окончательного гистологического исследования	Число больных (n=80)	
		абс.	%
IA1(cT1a1N0M0)	IA1(pT1a1N0M0)	0	0
IA2(cT1a2N0M0)	IA2(pT1a2N0M0)	0	0
IB1(cT1b1N0-NxM0)	IIIB (pT1b1N1M0)	5	6,25
IIA1(cT2a1N0M0)	IIA1(pT2a1N0M0)	0	0

Таким образом, у всех больных вместе взятых метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено у 16/160 (10%) больных раком шейки матки, из которых в 15 случаях встретились при ранних стадиях (9,4%).

3.4 Определение объёма хирургического вмешательства в зависимости от состояния сигнальных лимфатических узлов

В основной группе пациенток в каждом отдельном случае объём хирургического лечения решался интраоперационно в зависимости от состояния СЛУ (таблица 26).

Таблица 26. Объем хирургических вмешательств в зависимости от состояния СЛУ в основной группе

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

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

В наше исследование были включены больные, которым производилась подвздошно-тазовая и парааортальная лимфаденэктомия при наличии

метастатического поражения СЛУ, а также больные, перенесшие более радикальную операцию.

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

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

У одной пациентки с клинически установленной IB1 стадией заболевание с выраженным коморбидным фоном и ожирением II степени (ИМТ>35 кг/м²) обнаружено метастатическое поражение СЛУ, в связи с чем больной произведена подвздошно-тазовая и парааортальная лимфаденэктомия.

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

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

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

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

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

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

3.5 Вероятные факторы, влияющие на частоту выявления сигнальных лимфатических узлов

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

По данным мировой литературы размеры опухоли шейки матки влияют на частоту обнаружения СЛУ. В нашем исследовании проведен сравнительный анализ данных у пациенток с размерами опухоли до 2 см и 2-4 см. При оценке влияния размеров опухоли на частоту обнаружения СЛУ у 42/80 больных (52,5%) не получено статистически достоверных различий. В группе больных с размерами опухоли <2 см СЛУ обнаружены у 51 из 53 пациенток (96,2%), тогда как в группе больных с размерами опухоли 2-4 см СЛУ обнаружены у 27 из 27 пациенток (100%), $p=0,547$

При оценке влияния ИМТ на частоту односторонней и двусторонней детекции СЛУ статистически достоверных различий не получено, $p > 0,05$. (таблица 27).

Таблица 27. Влияние ИМТ на частоту односторонней и двусторонней детекции СЛУ.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре злокачественных заболеваний женского населения в мире на долю РШМ приходится 6,6% [63].

В России рак шейки матки встречается в 5,3 % случаев и занимает пятое место после рака молочной железы (21%), рака кожи (14,4%), рака тела матки (7,7) и рака ободочной кишки (7,1%) [8].

В структуре смертности РШМ является причиной смерти 24,3% женщин в возрасте от 30 до 39 лет и 13,7% женщин в возрасте от 40 до 49 лет [1,8].

В 2016 г., по данным официальной отчетности, удельный вес заболеваемости РШМ при I стадии составил 35,0%, II – 30,6%, III – 23,5%, IV – 9,3% [8].

Результаты лечения РШМ ранних стадий в основном зависят от таких факторов, как стадия заболевания, морфологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли, а также наличие лимфоваскулярной инвазии и статуса лимфатических узлов [30].

Метастатическое поражение лимфатических узлов является наиболее важным фактором прогноза у больных РШМ, увеличивающим частоту рецидивов и тем самым влияющим на выживаемость.

Установлено, что метастатическое поражение тазовых лимфоузлов у пациенток РШМ со стадиями IA-IB встречаются в 0-16% и 15-31% соответственно [134].

Результаты лечения пациенток РШМ в основном связаны с правильной диагностикой стадии заболевания и статуса лимфатических узлов.

Хирургическое лечение является стандартом при раннем раке шейки матки IA-IB1, II A1 ст.

Известно, что выбор метода лечения РШМ основывается на данных физикального осмотра и лучевой диагностики (КТ, МРТ), которые позволяют определить клиническую стадию заболевания.

В то же время, согласно данным мировой литературы, методы лучевой диагностики, широко применяемые при РШМ, в оценке лимфатического статуса недостаточно информативны для установления точной стадии заболевания [111,115].

Недостаточно точное клиническое стадирование в оценке распространенности опухолевого процесса оказывает прямое влияние на радикальность оперативного лечения, что является причиной поиска более чувствительных и точных методов в оценке состояния лимфоузлов.

Таким образом, поиск новых методов определения распространения опухолевого процесса при РШМ и определения состояния регионарных лимфоузлов приобретает все большее значение.

В настоящее время при онкогинекологических заболеваниях, таких как: рак шейки матки, рак тела матки и вульвы наблюдается растущий интерес к детекции и биопсии СЛУ [37,26,60].

Большое значение придается картированию СЛУ в лечении РШМ ранних стадий. Данные мировой литературы показали более высокую чувствительность этого метода в оценке состояния лимфоузлов по сравнению с лучевыми методами [37,81].

В рекомендациях NCCN, ESMO и ESGO (2018) также большое значение придается детекции и биопсии СЛУ при раннем РШМ [93,90,47].

Целью данной работы являлась оценка эффективности детекции сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции с применением препарата индоцианина зеленого (ICG) у больных РШМ.

В исследование включены 160 больных РШМ IA1-IB2, которые были разделены на 2 группы.

В основную группу были включены 80 больных, которым произведено картирование СЛУ лапароскопическим доступом, с целью уточнения объема оперативного вмешательства.

В группу сравнения включены 80 больных, подвергшихся лапароскопической РГЭ С1 тип, которым не было проведено картирование СЛУ.

Возраст участниц исследования в основной группе – 26-62 лет (в среднем - 36,6 года). В группе сравнения – 27 - 70 лет (в среднем - 44,2 года).

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

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

В основной группе у 80 больных суммарно определены 176 СЛУ (медиана – 2,2).

В большинстве случаев 99/176 (56,257%) СЛУ локализовались в области бифуркации общей подвздошной артерии: справа – 52 СЛУ; слева – 47 СЛУ, что соответствует данным ряда исследователей [75,95].

Сигнальные лимфатические узлы определены у 78/80 больных (97,5%), частота одностороннего и двустороннего выявления СЛУ составили 14/78(18%) и 64/78 (82,0%) соответственно. Только у двух 2/80 больных (2,5%) СЛУ не были обнаружены, что соответствует данным, приведенным в литературе [42,73,97].

В общем количестве в основной группе удалено 1840 лимфоузлов (медиана 23,0). В группе сравнения удалено 1 550 лимфоузлов (медиана 19,3), $p>0,05$.

У 11 из 80 больных основной группы в общем были выявлены метастазы в тазовых лимфоузлах, что составляет 13,75%. Метастатические поражения выявлены в основном в сигнальных лимфатических узлах, у 10 из 80 пациенток (12,5%). Лишь у одной из 80 больных выявлено метастатическое поражение лимфоузла, который не являлся сигнальным – (1,25%). Единственное метастатическое поражение лимфоузла, не являющимся СЛУ зарегистрировано у пациентки со светлоклеточной опухолью шейки матки.

Полученные нами результаты по частоте выявляемости метастатических поражений в СЛУ находятся в соответствии с исследованиями ряда авторов [55,74, 119].

В группе сравнения метастатическое поражение лимфатических узлов обнаружилось в 5 случаях из 80, что составляет 6,25%.

Таким образом, у всех больных вместе взятых метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено у 16/160 (10%) больных раком шейки матки, из которых в 14 случаях встретились при ранних стадиях (9,5%).

Разноречивость данных по частоте выявления метастатических поражений лимфоузлов в основной группе и в группе сравнения объясняется тем, что в основную группу также вошли 5 больных с IV2 ст., получившие НАХТ и больные с размерами опухоли >2 см.

В нашем исследовании показатели диагностической эффективности МРТ органов малого таза с в/в контрастированием для определения статуса регионарных лимфоузлов недостаточно высоки. Чувствительность метода основной группы составила – 57,14%, специфичность – 97,18% и точность метода – 93,58%. В группе сравнения эти показатели составили: чувствительность - 66,6%, специфичность – 100% и точность метода – 98,7%. Чувствительность, специфичность и точность метода обеих групп вместе взятых составили 61,87%, 98,59% и 95,85% соответственно. Нами полученные данные соответствуют результатам данных разных авторов [32,45,92].

Показатели диагностической информативности УЗИ для определения статуса тазовых и парааортальных лимфоузлов также недостаточно высоки: чувствительность - 36,4%, специфичность – 88,4% и точность метода – 81,2%.

Показатели диагностической эффективности биопсии СЛУ составили: чувствительность – 90,90%, специфичность – 87,34%, точность метода – 86,25%, частота ложноотрицательных результатов – 1,25%.

В нашем исследовании феномен т.н. прыгающего метастаза - метастатическое поражение не сигнального лимфатического узла при интактном СЛУ наблюдался лишь в одном случае - 1/80 (1,25%).

Картирование СЛУ у основной группы пациенток методом флуоресценции с применением препарата ICG по ходу лапароскопического вмешательства с

интраоперационным гистологическим исследованием удаленного СЛУ в 6 случаях из 10 (60,0%) привело к изменению стадии заболевания.

При подтвержденном метастатическом поражении СЛУ в 7 случаях произведена лапароскопическая РГЭ С2 типа с подвздошно-тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. В 3 случаях произведена только лишь подвздошно-тазовая и парааортальная лимфаденэктомия с последующим направлением больных на радикальный курс химиолучевой терапии, в виду того, что двое больных предварительно получили НАХТ в связи с местно-распространенным процессом и одна больная ввиду наличия выраженного коморбидного фона и ожирения II степени, ИМТ>35 кг/м². Известно, что больные РШМ с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, подвергшийся радикальному хирургическому лечению, и больные, получившие радикальный курс лучевой терапии, с предварительной лимфаденэктомией, 5-летняя выживаемость не отличается [106].

Единственная пациентка, у которой при срочном гистологическом исследовании не было обнаружено метастатическое поражение СЛУ и метастатическое поражение было подтверждено в результате окончательного гистологического исследования, после проведения РГЭ С1 типа с тазовой лимфаденэктомией, вторым этапом произведена парааортальная лимфаденэктомия и в дальнейшем была направлена на радикальный курс химиолучевой терапии.

В остальных случаях при отсутствии метастатического поражения СЛУ больные были оперированы по заранее намеченному плану. Проведено: 4 – лапароскопические радикальные трахелэктомии, 17 – лапароскопические РГЭ В типа и 49 лапароскопические РГЭ С1 типа.

В группе сравнения, где не использовался метод картирования СЛУ, все больные перенесли РГЭ С1 типа.

В нашем исследовании проведен сравнительный анализ частоты детекции СЛУ у больных, ранее перенесших диагностических вмешательств на шейке матки.

При оценке влияния перенесенной биопсии/конизации шейки матки на частоту детекции СЛУ, не было получено статистически достоверных различий: в группе больных, которым выполнена биопсия/конизация шейки матки СЛУ обнаружены у 40 из 42 (95%) и 38 из 38 пациенток (100%) в группе больных, которым не проводилась биопсия/конизация шейки матки ($p>0,05$), что находится в соответствии с данными разных исследователей [74,110].

По данным некоторых авторов размер опухоли шейки матки влияет на частоту детекции СЛУ [74,110,119].

Нами проведен анализ по частоте детекции СЛУ у больных РШМ с размерами опухоли до 2 см и от 2 до 4 см.

В группе больных с размерами опухоли <2 см, что составила 42/80 (52,5%) не получено статистически достоверных различий при оценке влияния размеров опухоли на частоту детекции СЛУ. В этой группе СЛУ обнаружены у 51 из 53 пациенток (96,2%). В группе больных с размерами опухоли 2-4 см СЛУ обнаружены у 27 из 27 пациенток (100%), $p>0,05$.

При оценке влияния ИМТ на частоту односторонней и двусторонней детекции СЛУ статистически достоверных различий не получено, $p>0,05$ [110].

Подытожив полученные нами результаты, можно сообщить о том, что картирование СЛУ флуоресцентным методом с препаратом ICG у больных РШМ IA1-IIA1 стадий является эффективным и безопасным методом диагностики, который позволяет произвести топическую диагностику, интраоперационно стадировать заболевание, изменить объём запланированной операции и индивидуализировать дальнейшую тактику ведения данного контингента больных.

ВЫВОДЫ

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БСЛУ	– биопсия сигнального лимфатического узла
ИМТ	– индекс массы тела
УЗИ	– ультразвуковое исследование
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнито-резонансная томография
ПЭТ/КТ	– позитронно-эмиссионная томография
РГЭ	– радикальная гистерэктомия
РШМ	– рак шейки матки
СЛУ	– сигнальный лимфатический узел
ЛУ	– лимфатический узел
ЛВИ	– лимфоваскулярная инвазия
ТС ⁹⁹	– Технеций 99
ФМ	– флуоресцентный метод
НАХТ	– неоадьювантная химиотерапия
Ca in situ	– преинвазивный рак
FIGO	– международная федерация акушеров и гинекологов
TNM	– руководство по стадированию рака
HPV	– вирус папилломы человека
ICG	– индоцианин зеленый
NIR	– ближний инфракрасный свет
LVSI	– лимфоваскулярная инвазия
P	– статистическая значимость различий

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов/ Е.М. Аксель, Н.Н. Виноградова // Онкогинекология. – 2018. – № 3. – С.64-78.
2. 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.
3. Берлев, И.В. Минимально инвазивная хирургия в лечении ранних стадий рака шейки матки / И.В. Берлев, Е.Н. Козлова // Журн. акушерство и женских болезней матки. – 2016. – Т. 65. – С. 49-50.
4. Берлев, И. В. Рак шейки матки: монография / И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева. – Эко-Вектор, 2018. – С. 171-172.
5. Берлев И.В. Значение оценки нарушений биоценоза влагалища в аспекте диагностики и лечения преинвазивных неоплазий шейки матки / И.В. Берлев. Е.В. Бахидзе, П.А. Архангельская // Журнал. акуш. и жен. болезни. - 2015. - №5 С.34-41.
6. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии: монография / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. – С. 237.
7. Бохман, Я.В. Метастазы рака матки: монография / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1976. – С.31
8. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России // 2018. - С. 250.
9. Кедрова А.Г. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека/ А. Г. Кедрова, С. А. Леваков, Н. Н. Челнокова // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 8. - С. 88-93.

10. 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.]
11. 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.
12. Кочубей, В.И. Спектральные характеристики индоцианина зеленого при его взаимодействии с биологическими тканями / В.И. Кочубей [и др.] // Оптика и спектроскопия. – 2005. – Т. 99. – С. 582-588.
13. Лалианци, Э.И. Клинико-популяционная оценка эффективности оказания помощи онкогинекологическим больным: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Лалианци Э.И. – СПб., 2014. – С.24.
14. Лалианци, Э.И. Оценка эффективности лечения больных раком шейки матки в стационаре / Э.И. Лалианци, Е.В. Бахидзе, В.М. Мерабишвили // Вопр. онкологии: материалы VIII Всерос. съезда онкологов. – СПб., 2013. – Т. 2. – С. 738-739.
15. Максимов, С.Я. Органосохраняющее лечение больных локализованными формами рака шейки матки IA – IB стадий / С.Я. Максимов [и др.] // Поволожский онкологический вестн. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 64-65.
16. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 3 / В.М. Мерабишвили. – СПб., 2017. – С. 10-203.
17. Мкртчян, Г.Б. Эффективность флуоресцентного метода с использованием индоцианина зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки / Г.Б. Мкртчян [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – Т. 146, № 2. – С. 41-45.

18. Новик, В.И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки / В.И. Новик. – СПб.: ООО ИПП «Ладога», 2012. – 128 с.
19. Новик, В.И. Скрининг рака шейки матки / В.И. Новик // *Практ. онкология.* – 2010. – Т. 11, № 2. – С.66-73.
20. Новик, В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В.И. Новик // *Практ. онкология.* – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 156-165.
21. Новикова, Е.Г. Модифицированная радикальная абдоминальная трахелэктомия: показания и результаты / Е.Г. Новикова, В.А. Антипов // *Онкология. Журн. им. П.А. Герцена.* – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 4-11.
22. Смирнов, Ю.А. Ультразвуковая диагностика в оценке местной распространенности рака шейки матки / Ю.А. Смирнов, Т.М. Богачева, Р.Г. Валеев // *Казанский медицинский журнал.* – 2012. - №5 – С. 735 – 738.
23. Ульрих, Е.А. Микроинвазивный рак шейки матки / Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева // *Журн. акушерства и женских болезней.* – 2012. – № 2. – С. 65-71.
24. Чернышова, А.Л. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки // А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, С.Э. Красильников // *Сиб. онкол. журн.* – 2011. – № 2. – С. 72-78.
25. Шавладзе, З.Н. Клинико-диагностические аспекты магнитно – резонансного стадирования рака шейки матки / З.Н. Шавладзе, Т.П. Березовская, А.А. Прошин // *Мед. визуализАЦИЯ.* – 2009. – № 5. – С. 80-90.
26. Abe, H. Indocyanine green fluorescence imaging system for sentinel lymph node biopsy in early breast cancer patients / H. Abe [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 15. – P. 197-202.
27. Abu-Rustum, N.R. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? / N.R. Abu-Rustum [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 113, № 2. – P. 163-169.
28. Alessandro, B. Quality of Care for Cervical and Endometrial Cancer Patients: The Impact of Different Techniques of Sentinel Lymph Node Mapping on Patient

- Satisfaction / B. Alessandro [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 9. – P. 2975-2981.
29. Altgassen, C. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study Group / C. Altgassen, H. Hertel // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 2943-2951.
 30. Alvarez, R.D. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have metastatic at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix / R. Alvarez [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1989. – Vol. 35, № 2. – P. 130-135.
 31. Baggish, M.S. Atlas of pelvic anatomy and gynecological surgery / M.S. Baggish, M.K. Karram. – Elsevier Ltd., 2009. – 1172 p.
 32. Balleyguier, C. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology / C. Balleyguier [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2011. – Vol. 21, № 5. – P. 1102-1110.
 33. Beavis, A.L. Sentinel lymph node detection rates using indocyanine green in women with early-stage cervical cancer / A.L. Beavis [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 143, № 2. – P. 302-306.
 34. Beiner, M.E. Radical vaginal trachelectomy vs radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study / M.E. Beiner [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 110, № 2. – P. 168-171.
 35. Boni, L. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery / L. Boni [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29, № 7. – P. 2046-2055.
 36. Bosch, F.X. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Vaccine / F.X. Bosch [et al.] // *Vaccine.* – 2008. – Vol. 26, № 10. – P. 1-16.
 37. Boudewijn, E. Randomized Comparison of Near-Infrared Fluorescence Lymphatic Tracers for Sentinel Lymph Node Mapping of Cervical Cancer / E. Boudewijn [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 127, № 1. – P. 126-130.

38. Bouvard, V. A review of human carcinogens – part B: biological agents / V. Bouvard [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 321-322.
39. Brar, H. Cost-Effectiveness of Sentinel Node Biopsy and Pathological Ultrastaging in Patients With Early-Stage Cervical Cancer / H. Brar, L. Hogen, A. Covens // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123, № 10. – P. 1751-1759.
40. Buckley, S. L. Lymph Node Metastases and Prognosis in Patients with Stage IA2 Cervical Cancer // S.L. Buckley [et al] // *Obstetrical & Gynecological Survey.* – 1997. – Vol. 52, № 2. - P. 103-104.
41. Burghardt, E. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix // E. Burghardt [et al] // *International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IA). Cancer.* – 1991. – Vol.67. - P.1037 – 1045.]
42. Buda, A. Impact of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Endometrial and Cervical Cancer: Comparison with Conventional Radiotracer (99m)Tc and/or Blue Dye / A. Buda [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 7. – P. 2183-2191.
43. Cabanas, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma / R.M. Cabanas // *Cancer.* – 1977. – Vol. 39, № 2. – P. 456-466.
44. Chen, Y. Laparoscopic anatomical nerve sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a clinical analysis of 37 cases / Y. Chen [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 44, № 5. – P. 359-363.
45. Chung, H.H. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer? / H.H Chung, S.B. Kang, J.Y. Cho // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 370-375.
46. Ciamberlini, C. Indocyanine green videoangiography using cooled charge-coupled devices in central serous choroidopathy / C. Ciamberlini [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 1997. – Vol. 2. – P. 218-225.
47. Cibula, D. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis / D. Cibula [et al.] // *Oncology.* – 2012. – Vol. 127. – P. 462-466.

48. Cibula, D. European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer / D. Cibula [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2018. – Vol. 127, Iss. 3. – P. 404-416.
49. Cibula, D. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection / D. Cibula [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 122, № 2. – P. 264-268.
50. Dargent, D. La trachélectomie élargie, une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la surface externe du col utérin / D. Dargent [et al.] // *Obstet. Gynécol.* – 1994. – Vol. 2. – P. 285-292.
51. Dargent, D. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique – preliminary results and future developments / D. Dargent, R. Enria // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2003. – Vol. 48, № 3. – P. 305-310.
52. De Gasperi, A. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? / A. De Gasperi, E. Mazza, P. Manlio // *World J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 8, № 7. – P. 355-367.
53. De Martel, C. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis / C. De Martel [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 607-615.
54. De Sanjose, S. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study / S. De Sanjose [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 1048-1056.
55. Di Martino, G. Indocyanine Green versus Radiotracer with or without Blue Dye for Sentinel Lymph Node Mapping in Stage >IB1 Cervical Cancer (>2 cm) / G. Di Martino, C. Crivellaro, E. De Ponti // *J. Minim Invasive Gynecol.* – 2017. – Vol. 24, № 6. – P. 954-959.
56. Dostálek, L. SLN biopsy in cervical cancer patients with tumors larger than 2 cm and 4 cm / L. Dostálek [et al.] // *YGYNO.* – 2018. – Vol. 148, № 3. – P. 456-460.

57. Du, X.L. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer / X.L. Du [et al.] // *BMC Cancer*. – 2011. – Vol. 11. – P. 157-164.
58. Dursun, P. The History of Radical Hysterectomy / P. Dursun, M. Gultekin, A. Ayhan // *J. Lower Genital Tract Disease*. – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 235-245.
59. East, J.M. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using methylene blue dye manifests a short learning curve among experienced surgeons: a prospective tabular cumulative sum (CUSUM) analysis / J.M. East [et al.] // *BMC Surg*. – 2009. – Vol. 9, № 2. – P. 9-17.
60. Echt, M.L. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies // M. L. Echt [et al.] // *South Med. J.* – 1999. – Vol. 92. – P. 204-208.
61. Elliott, P. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 476 cases // P. Elliott, M. Coppleson, P. Russell // *Int. J. Gynecol Cancer*. – 2000. – Vol.10. - P. 42–52.
62. Follen, M. Imaging in Cervical Cancer / M. Follen [et al.] // *Cancer Supl.* – 2003. – Vol. 98. – P. 2028-2038.
63. Freddie, B. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / B. Freddie [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68, Iss. 6. – P. 394-424.
64. Frumovitz, M. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer/ M. Frumovitz [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 114, № 1. – P. 93-99.
65. Fujii, S. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy / S. Fujii [et al.] // *Gynecol, Oncol.* – 2007. – Vol. 107. – P. 4-13.
66. Furukawa, N. The usefulness of photodynamic eye for sentinel lymph node identification in patients with cervical cancer / N. Furukawa [et al.] // *Tumori*. – 2010. – Vol. 96. – P. 936-940.

67. Ghezzi, F. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging / F. Ghezzi [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 259-267.
68. Gien, L.T. Lymph node assessment in cervical cancer: prognostic and therapeutic implications / L.T. Gien, A. Covens // *J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 99, № 4. – P. 242-247.
69. Horii, T. Significance of para-aortic node irradiation in the treatment of cervical cancer / T. Horii, T. Mitsumoto, K. Noda // *Gynecol. Oncol.* – 1988. – Vol. 31, № 3. – P. 371-383.
70. Imboden, S. A Comparison of Radiocolloid and Indocyanine Green Fluorescence Imaging, Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Cervical Cancer Undergoing Laparoscopic Surgery / S. Imboden [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22, Iss. 13. – P. 4198-4203.
71. Ionescu, S. Recurrence rates after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy / S. Ionescu et al. // *Surgical Oncol.* – 2016. – Vol. 42, № 9. - P. 158
72. Jeschke, S. Visualisation of the lymph node pathway in real time by laparoscopic radioisotope- and fluorescence-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer staging / S. Jeschke [et al.] // *Urology.* – 2012. – Vol. 80. – P. 1080-1086.
73. 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 [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 133, № 2. – P. 274-277.
74. 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 [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1-20.
75. Kara, P. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye / P. Kara [et al.] // *Ann. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 22. – P. 487-494.

76. Kim, C.H. Pathologic Ultrastaging Improves Micrometastasis Detection in Sentinel Lymph Nodes During Endometrial Cancer Staging / H.C. Kim [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 964-970.
77. Kim, J.H. The efficacy of sentinel lymph node mapping with indocyanine green in cervical cancer / J.H. Kim [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 1341-1346.
78. Kodama, J. Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery / J. Kodama [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 122, № 3. – P. 491-494.
79. Le´curu, F. Bilateral Negative Sentinel Nodes Accurately Predict Absence of Lymph Node Metastasis in Early Cervical Cancer: Results of the SENTICOL Study / F. Le´curu [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, № 13. – P. 1686-1689.
80. Lee, K.B.M. Lymph node metastasis and lymph vascular space invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix / K.B.M. Lee [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16, № 3. – P. 1184-1187.
81. Lennox, K.G. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? / K.G. Lennox, A. Covens // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 144, № 1. – P. 16-20.
82. Leslie, H. TNM classification of malignant tumours / H. Leslie, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. – 7 ed. – Wiley-Blackwell, 2011. – 336 p.
83. Levenback, C. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy / C. Levenback [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, № 3. – P. 688-693.
84. Li, N. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication / N. Li [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 128. – P. 927-935.
85. Long, Y. Clinical Efficacy and Safety of Nerve-Sparing Radical Hysterectomy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Long [et al.] // *PLOS ONE.* – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e94116.

86. Maaïke, H.M. The role of sentinel node biopsy in gynecological cancer / H.M. Maaïke [et al.] // *Curr. Opinion Oncol.* – 2009. – Vol. 1. – P. 425-432.
87. Magrina, J.F. Modified radical hysterectomy in the treatment of early squamous cervical cancer / J.F. Magrina [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1999. – Vol. 72, № 2. – P. 183-186.
88. Malzoni, M. Laparoscopic radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: our instruments and technique / M. Malzoni [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 18. – P. 289-297.
89. Manfredi, R. Localized cervical cancer (stage <IIB>): accuracy of MR imaging in planning less extensive surgery / R. Manfredi, B. Gui, A. Giovanzana // *Radiol. Med.* – 2009. – Vol. 114. – P. 960-975.
90. Marth, C. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / C. Marth [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – P. 72-73.
91. Miki, J. Anatomical localization and clinical impact of sentinel lymph nodes based on patterns of pelvic lymphatic drainage in clinically localized prostate cancer / J. Miki [et al.] // *The Prostate.* – 2018. – Vol. 78, № 6. – P. 419-425.
92. Mitchell, D.G. Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study / D.G. Mitchell [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 112, № 1. – P. 95-103.
93. Morton, D. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma / D. Morton [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1307-1317.
94. NCCN Clinical Practice Guide-lines in Oncology (NCCN Guidelines©): Cervical Cancer [Electronic resource]. – Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2018. – Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
95. Noyes, N. Fertility considerations in the management of gynecologic malignancies / N. Noyes [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 120, № 3. – P. 326-333.

96. Ouldamer, L. Unusual localizations of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: A review / L. Ouldamer [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 21. – P. 153-157.
97. Paredes, P. Role of ICG-99mTc-nanocolloid for sentinel lymph node detection in cervical cancer: a pilot study / P. Paredes [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2017. – Vol. 44, № 11. – P. 1853-1861.
98. Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium / S. Pecorelli // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 105. – P. 103-104.
99. Petsuksiri, J. Advanced Imaging Applications for Locally Advanced Cervical Cancer / J. Petsuksiri [et al.] // *Asian Pacific J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1713-1718.
100. Piver, M. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer / M. Piver, F. Rutledge, J. Smith // *Obstet. Gynecol.* – 1974. – Vol. 44. – P. 265-272.
101. Querleu, D. Classification of radical hysterectomy / D. Querleu, C. Morrow // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 297-303.
102. Quinn, M.A. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th annual report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer / M.A. Quinn [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2006. – Vol. 95, Suppl. 1. – P. S44-103.
103. Raspagliesi, F. Type II versus Type III nerve-sparing radical hysterectomy: comparison of lower urinary tract dysfunctions / F. Raspagliesi [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 102. – P. 256-262.
104. Regillo, C.D. The present role of indocyanine green angiography in ophthalmology / C.D. Regillo // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 10, № 3. – P. 189-196.
105. Reich, H. Laparoscopic Hysterectomy / H. Reich, J. De Caprio, J. Mcglynn // *Gynecol. Surg.* – 1989. – Vol. 5. – P. 213-216.
106. Richard, S.D. Survival for stage IB cervical cancer with positive lymph node involvement: a comparison of completed vs. abandoned radical hysterectomy / S.D. Richard [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 109, № 1. – P. 43-48.

107. Rob, L. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer / L. Rob [et al.] // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2013. – Vol. 13. – P. 861-870.
108. Sakuragi, N. A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function / N. Sakuragi [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2005. – Vol. 15. – P. 389-397.
109. Sakuragi, N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer / N. Sakuragi // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 165-175.
110. Salvo, G. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer / G. Salvo [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 145, № 1. – P. 96-101.
111. Sarabhail, T. Comparison of 18F-FDG PET/MRI and MRI for pre-therapeutic tumor staging of patients with primary cancer of the uterine cervix / T. Sarabhail [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol.* – 2018. – Vol. 45, № 1. – P. 67-76.
112. Schaafsma, B. E. Optimization of sentinel lymph node mapping in bladder cancer using near-infrared fluorescence imaging / B.E. Schaafsma [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 110, № 7. – P. 845-850.
113. Selman, T.J. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis / T.J. Selman [et al.] // *CMAJ.* – 2008. – Vol. 178. – P. 855-862.
114. Serrano, P. Estudio de los factores epidemiologicos de la cin III en nuestro medio / P. Serrano [et al.] // *Rev. Esp. Oncol.* – 1985. – Vol. 32, № 4. – P. 657-670.
115. Shen, G. Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI for detection of pelvic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis / G. Shen [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2015. – Vol. 88. – P. 1-9.
116. Sinno, A.K. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer / A.K. Sinno [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 281-286.

117. Starz, H. Sentinel lymphadenectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma / H. Starz [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2004 – Vol. 11, № 3. – P. 162-168.
118. Stojadinovic, A. Value of Frozen-Section Analysis of Sentinel Lymph Nodes for Primary Cutaneous Malignant Melanoma / A. Stojadinovic [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002 – Vol. 235, № 1. – P. 92-98.
119. Tanaka, T. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery for uterine cervical cancer using 99m-technetium-tin colloid, indocyanine green, and blue dye / T. Tanaka [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 305-313.
120. Tax, C. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review / C. Tax [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 139. – P. 559-567.
121. Testa, A.C. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer / A.C. Testa [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 34. – P. 335–344.
122. Thomeer, M.G. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis / M.G. Thomeer [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 2005-2018.
123. Treger, J. Real-time imaging of electrical signals with an infrared FDA-approved dye / J. Treger [et al.] // *Biophys J.* – 2014. – Vol. 107, № 6. – P. 9-12.
124. Tsukamoto, N. Evaluation of para-aortic lymph node metastases in patients with cervical cancer / N. Tsukamoto [et al.] // *Jap. J. Cancer Clin.* – 1988. – Vol. 34, № 1. – P. 57-62.
125. Utoh, J. Indocyanine green (TCG) clearance as a monitor to evaluate right heart function / J. Utoh [et al.] // *Kyobu Geka.* – 2000. – Vol. 53, № 3. – P. 212-214.
126. van der Vorst, J.R. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in cervical cancer patients / J.R. Van der Vorst [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2011. – Vol. 21. – P. 1472-1478.
127. van Meurs, H. Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial involvement in stage IA2 cervical cancer: a population-based study and literature

- review / H. van Meurs [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 21-26
128. Veronesi, U. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer / U. Veronesi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 546-553.
129. Wang, X.J. Sentinel-lymph-node procedures in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis / X.J. Wang, F. Fang, Y.F. Li // *Med. Oncol.* – 2015. – Vol. 32. – P. 385-397.
130. Walboomers J.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide// J.M.Walboomers [et al.] // *J.Pathol.* – 1999. –Vol.189, № 1. -P.12-19.
131. Yabuki, Y. Radical hysterectomy: an anatomic evaluation of parametrial dissection / Y. Yabuki [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 77. – P. 155-163.
132. Yamashita, T. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer / T. Yamashita [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2009. – Vol. 19, № 6. - P. 1113-1118.
133. Yang, W.T. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma / W.T. Yang // *Am. J. Roentgenol.* – 2000. – Vol. 175, № 3. – P. 759-766.
134. Yuan, C. Recurrence and survival analysis of 1,115 cervical cancer patients treated with radical hysterectomy / C. Yuan [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1999. – Vol. 47, № 2. – P. 127-132.
135. Zhou, J. Tailoring Pelvic Lymphadenectomy for Patients with Stage IA2, I B1, and II A1 Uterine Cervical Cancer / J. Zhou [et al.] // *J. Cancer.* – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 377-381.