

Применение методов визуализации «сторожевых» лимфатических узлов и выбор метода лимфодиссекции при раке желудка и матки

Р. П. Никитенко

Одесский национальный медицинский университет

Application of visualization methods for «sentinel» lymph nodes and the choice of the lymph nodes dissection procedure in cancer of stomach and uterus

R. P. Nikitenko

Odessa National Medical University

В настоящее время концепция «сторожевого» лимфатического узла (ЛУ), который первым получает лимфу от первичной опухоли, бурно обсуждается в сообществе хирургических онкологов. Известно, что метастазирование в лимфатическую систему является типичным для злокачественных опухолей эпителиального происхождения, например, для рака желудка или рака тела матки. Наличие метастатически пораженных ЛУ и их количество считается важным фактором прогнозирования течения болезни, критическим для стадирования и назначения адъювантного лечения. Техника определения «сторожевых» ЛУ при меланоме кожи и раке молочной железы хорошо освоена, однако, возможность применения этой концепции при раке желудка или раке матки все еще активно исследуется. В данном обзоре сделана попытка осветить наиболее перспективные направления визуализации «сторожевых» ЛУ для прогнозирования и выбора оптимального метода лимфодиссекции при этих нозологиях с целью обеспечения адекватного интраоперационного стадирования и оптимизации объема и продолжительности операции без риска для онкологической радикальности. Если злокачественный процесс в организме все же был запущен, следующий шаг – излечить от рака, несмотря на все «коварство» биологии этой болезни.

Несмотря на успехи и достижения современной медицины, число больных с онкологическими заболеваниями с каждым годом увеличивается. На фоне различных патологических состояний органов и систем нередко развиваются злокачественные процессы. По данным Всемирной организации здравоохранения за последнее десятилетие число больных с онкологическими заболеваниями увеличилось на 33% [1]. Каждый год в мире регистрируется более 18 млн. онкологических больных и около 10 млн. смертей от онкологических заболеваний [2].

В общей структуре заболеваемости населения рак желудка занимает 5–е место (более 900 тысяч вновь заболевших лиц ежегодно) [1]. Неутешительна статистика и онкогинекологических заболеваний. Например, по ча-

стоте рак тела матки занимает 7–е место в мире среди злокачественных новообразований у женщин [3]. Каждое из онкологических заболеваний имеет свои характерные особенности (причины, патогенез, пути и скорость распространения), но общим подходом к этим заболеваниям должно быть представление о том, что эффективная помощь при такой патологии основывается только на активном выявлении (скрининг), проведении профилактических мероприятий при наличии факторов риска и своевременном лечении предраковых (диспластических и гиперпластических) состояний.

Согласно существующим гипотезам онкогенеза причины возникновения опухолей в организме человека связаны с воздействием онкогенов внешней среды, образованием онкогенов внутри организма из-за нарушений обмена веществ, влиянием различных вирусов в возникновении нарушений в генетическом аппарате дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой клеток [4]. Но полностью объяснить, почему возникает злокачественное перерождение клеток, не удастся. В то же время становится понятным, что в процессе онкогенеза задействованы основные механизмы клеточного развития. При возникновении опухолевого перерождения клеток в одном из органов происходит их распространение и метастазирование по всему организму, что и приводит в конечном итоге к смерти.

Закономерности метастазирования раковых клеток также изучены недостаточно. До недавних пор основной доктриной хирургического лечения любого органа являлось его полное удаление с обязательным удалением всех ЛУ как 1–го, так и 2–го и 3–го порядка, куда могут метастазировать раковые клетки [5]. Считается, чем лучше хирургическая техника хирурга–онколога, тем более радикально он выполняет операцию, то есть, кроме пораженного органа, удаляет большую часть окружающих его ЛУ. Современные протоколы хирургического лечения раковых поражений различных органов предусматривают лимфодиссекцию в объеме минимум D2 (удаление

всех ЛУ 1–го и 2–го порядка) [4]. Это требует выполнения достаточно сложных и травматических хирургических вмешательств, после которых у оперированных онкологических больных часто возникают различные осложнения, послеоперационные синдромы, что значительно снижает качество их жизни и приводит к инвалидизации.

В то же время анализ накопленных данных о поражении ЛУ раковым процессом показал, что при раннем раке T1/T2 поражение ЛУ наблюдалось максимум у 15 – 20% пациентов. А это значит, что у 80 – 85% больных радикальное удаление ЛУ было лишним [4]. При тщательном изучении метастазирования (в основном при меланоме и раке молочной железы) было доказано, что сначала поражаются определенные ЛУ 1–го порядка, а затем раковые клетки распространяются в другие ЛУ 2–го и 3–го порядка [6, 7]. ЛУ, которые поражаются первыми и являются определенным барьером для дальнейшего распространения раковых клеток, назвали «сторожевыми» ЛУ.

Диагностика методом детекции «сторожевых» ЛУ основана на концепции, что метастазы в ЛУ являются результатом опухолевого процесса [4]. Один или несколько «сторожевых» ЛУ первыми оказываются на пути оттока лимфы из пораженной опухолью зоны и поражаются мигрирующими с током лимфы опухолевыми клетками. Если «сторожевой» ЛУ не поражен метастазом, то все остальные регионарные ЛУ интактны. Именно на этом базируется сформулированная в 90–х годах прошлого столетия доктрина «сторожевых» ЛУ, согласно которой, если в «сторожевом» ЛУ не выявляется раковое поражение, то маловероятно его определение в ЛУ 2–го и 3–го порядка. Это логично привело к уменьшению объема оперативного вмешательства. При отсутствии раковых клеток в «сторожевом» ЛУ нет необходимости выполнять расширенную лимфодиссекцию. Такой подход направлен на то, чтобы помочь пациентам избежать побочных эффектов, связанных с лимфаденэктомией [8].

На сегодняшний день наиболее часто используемыми стратегиями при определении необходимости выполнения лимфаденэктомии являются оценка факторов риска лимфогенного метастазирования и определение статуса «сторожевого» ЛУ. В настоящее время визуализация «сторожевых» ЛУ относится к базовым методам диагностики поражения регионарных ЛУ и рекомендуется экспертами в качестве стандартного метода определения степени распространенности процесса у больных с раком молочной железы, а также к стандартам оказания медицинской помощи пациентам с меланомой кожи [9]. Активно ведутся научные исследования по применению концепции «сторожевых» ЛУ при хирургическом лечении других злокачественных новообразований (рак желудка, рак матки) [10 – 12].

Вначале внедрения метода для интраоперационной детекции «сторожевых» ЛУ использовался витальный синий краситель «Isosulfan blue dye», который вводился по периметру опухоли во время операции, а окрашивание «сторожевых» ЛУ происходило через 30 – 60 мин [13]. При

таком методе частота ложноотрицательных результатов составила 1%: два «несторожевых» ЛУ из 3079 исследованных ЛУ в 194 исследованных лимфатических коллекторах со «сторожевыми» ЛУ. Таким образом, данный метод демонстрировал высокую точность и позволял идентифицировать пациентов с ранней стадией рака (меланома), у которых были метастазы в ЛУ [13]. Однако при изучении метода был выявлен ряд существенных недостатков, ограничивающих использование витальных красителей. При их применении происходит диффузное окрашивание опухоли, соединительной и жировой ткани, что затрудняет работу как хирурга, так и патоморфолога. Недостатком метода является также неизбирательность накопления красителя в «сторожевых» ЛУ, что снижает точность диагностики [14]. Кроме того, к недостаткам упомянутого синего красителя относят его расход, ограниченную доступность и риск (1,1%) аллергической реакции (анафилаксия) [15].

Наиболее востребованным на сегодняшний день является изотопассоциированный метод картирования «сторожевого» ЛУ с использованием радиоактивного лимфотропного коллоида, способного проникать сквозь стенки лимфатических капилляров [16, 17]. Диагностика ЛУ проводится на стационарном гамма–томографе, интраоперационный поиск ЛУ осуществляется с помощью портативного гамма–сканера, что позволяет выявить их анатомическую локализацию, а по уровню накопления в них радиофармпрепарата определить, что они являются «сторожевыми» [18]. С помощью изотопассоциированного метода картирования «сторожевых» ЛУ можно точно определять их локализацию как интраоперационно, так и на дооперационном этапе. Используя интраоперационный гамма–сканер, хирург может убедиться, что будет удален именно «сторожевой» ЛУ, по уровню накопления в нем радиоизотопа. Благодаря наличию современных радиоактивных изотопов, например изотопа технеция ($Tc-99m$), избирательно накапливающихся в «сторожевом» ЛУ и не распространяющихся по лимфатическим коллекторам, этот метод широко применяется. Он легок и прост в использовании и не требует наличия отдельных визуализирующих систем.

С развитием технологий для выявления «сторожевых» ЛУ стало возможно использование комбинированных систем, включающих как витальный краситель, так и радиоактивный лимфотропный коллоид. При этом показатели выявления «сторожевых» ЛУ увеличились с 69,5% – при использовании только синего красителя «Isosulfan blue dye» и 83,5% – при использовании только радиоактивного изотопа до 96% – при сочетании обоих методов [11].

В связи с тем, что при использовании витальных красителей показатели выявления «сторожевых» ЛУ невысокие (60 – 70%), продолжался поиск оптимальных красителей. Наиболее перспективным в этом плане стал флуоресцентный маркер индоцианин зеленый (Indocyanine green dye). Метод выявления «сторожевого» ЛУ с использованием индоцианина зеленого основан на эффекте

люминесценции красителя при облучении светом определенной волны. Через 15 мин после введения 1 – 2 мл красителя вокруг опухоли операционное поле освещают инфракрасным светом, при котором лимфатические сосуды и ЛУ, окрашенные в зеленый цвет, люминесцируют, что позволяет их быстро визуализировать и удалить. Для биопсии «сторожевых» ЛУ индоцианин зеленый впервые был использован у пациенток с раком молочной железы в 1999 г. в Японии, при этом показатель выявления «сторожевых» ЛУ, по данным японских авторов, составил 73% [19].

После разработки двух методик идентификации (окрашивание химическими веществами и радиоизотопная индикация) интраоперационная визуализация «сторожевых» ЛУ дала возможность индивидуально оценивать наличие метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата во время операции, индивидуализировать показания к лимфодиссекции и улучшить отдаленные результаты оперативного лечения. Существующие методы позволяют у 95 – 100% больных выявить «сторожевые» ЛУ и у 95 – 98% больных определить их раковое поражение [20 – 22].

При раннем раке желудка основанные на концепции «сторожевых» ЛУ миниинвазивные технологии впервые внедрили японские хирурги в ходе мультицентричного исследования в более чем 100 японских клиниках. «Сторожевые» ЛУ были выявлены у 90 – 100% больных, а точность определения их поражения метастазами составила 85 – 100% [23].

В мета-анализе, обобщающем 38 исследований с участием более 2000 пациентов с ранним раком желудка, точность выявления «сторожевых» ЛУ составила 94%, а точность определения их ракового поражения – 92% [24].

Использование комбинированных систем для визуализации «сторожевых» ЛУ (краситель + радиоактивный изотоп) при раннем раке желудка позволило японским хирургам изменить тактику выбора объема оперативного лечения. При раннем раке желудка сначала выявляют «сторожевые» ЛУ и удаляют их. Если при срочном гистологическом исследовании определяется раковое поражение «сторожевых» ЛУ, выполняется стандартная субтотальная резекция желудка или гастрэктомия с лимфодиссекцией в объеме D2. Если в «сторожевых» ЛУ раковые клетки не выявлены, выполняют функциональносохраняющую операцию на желудке: сегментарную пилоросохраняющую резекцию желудка, проксимальную резекцию желудка, иссечение стенки желудка или комбинированное эндоскопическое иссечение опухоли желудка с прилегающими ЛУ [25].

Хирургическое лечение рака желудка, в частности объем лимфодиссекции, отличаются в отдельных хирургических центрах. Согласно международным рекомендациям по лечению рака желудка оперативное вмешательство должно сопровождаться лимфодиссекцией в объеме D2. Однако расширенные лимфодиссекции сопряжены с увеличением количества послеоперационных осложнений

и смертности, поэтому актуальным направлением становится изучение способов прогнозирования метастатического поражения регионарных ЛУ при раке желудка. Таким образом, точных до- и интраоперационных методов определения метастатического поражения ЛУ при раке желудка нет, а выявление «сторожевых» ЛУ теоретически дает возможность прогнозировать статус других ЛУ и служит показанием к объему лимфодиссекции [26].

К сожалению, широкий лимфатический отток от желудка приводит к частому выявлению skip-метастазов в ЛУ 2-го порядка. С. Li и соавторы наблюдали их у 17% больных [27]. Существует и другая точка зрения – об исключительности этого явления, отмечаемого у 0,9 – 5,3% больных. По данным рандомизированного исследования В. Huang и соавторов в 2011 г. [28], в котором приняли участие 207 больных с раком желудка, перигастральные «сторожевые» ЛУ были поражены у 82,1%, но у 17,9% больных отмечалось поражение отдаленных групп ЛУ без поражения «сторожевых» («мигрирующие» метастазы). Таким образом, контрастирование и биопсия «сторожевого» ЛУ является одной из современных концепций, объединивших стремления к оптимизации лечения, улучшению выживаемости и достижению максимально высокого качества жизни больных.

В последнее время японскими хирургами разработана новая операция при раннем раке желудка, которая получила название NEWS (non-exposed endoscopic wall-inversion surgery – комбинированное эндоскопическое удаление опухоли с вворачиванием пораженной стенки внутрь желудка). Подобное вмешательство позволяет при сохранении адекватной радикальности максимально уменьшить объем удаляемой стенки желудка [29]. Перед началом операции эндоскопист во время фиброгастроскопии вводит в подслизистый слой желудка вокруг опухоли 2 мл 1% раствора индоцианина зеленого, проводит лапароскопическое исследование в обычном и флуоресцентном режиме, выявляет «сторожевые» ЛУ, которые иссекают. При срочном гистологическом исследовании определяют наличие или отсутствие метастатического ракового поражения «сторожевых» ЛУ. Если раковое поражение ЛУ не установлено, иссекают опухоль стенки желудка. Для того, чтобы адекватно иссечь опухоль, в подслизистый слой вокруг нее эндоскопически вводят краситель. Лапароскопическим методом иссекают участок стенки желудка с опухолью, пересекая серозно-мышечный слой до слизистой оболочки. Не вскрывая слизистую оболочку желудка, вворачивают участок иссеченной стенки желудка в его просвет и накладывают лапароскопические швы на стенку желудка. После этого слизистую оболочку иссекают эндоскопически и удаляют участок стенки желудка с опухолью с помощью фиброгастроскопа через рот.

Такая операция выполняется без вскрытия слизистой оболочки желудка, что исключает возможное инфицирование брюшной полости и ятрогенную диссеминацию раковых клеток [5].

Операция NEWS при раннем раке желудка позволяет радикально иссечь опухоль стенки желудка и практически полностью сохранить его функцию, что обеспечивает высокое качество жизни после операции. Но достигнутые японскими хирургами результаты требуют проведения дополнительных масштабных исследований, в том числе в клиниках Европы и Америки.

Концепция детекции «сторожевых» ЛУ впервые была разработана для лечения рака шейки матки, чтобы выявить пациенток, наиболее подходящих для выполнения оперативного вмешательства [30]. Одним из важных аспектов в понимании проблемы картирования «сторожевых» ЛУ у больных с раком тела матки является знание путей лимфооттока и принципов метастазирования. При изучении анатомии лимфатической системы матки были визуализированы основные лимфатические пути: верхний парацервикальный – проходит вдоль маточной артерии и собирает лимфу к наружным подвздошным и запирательным ЛУ; нижний парацервикальный – проходит вдоль маточной вены и собирает лимфу к внутренним подвздошным и пресакаральным ЛУ; нетазовый – проходит вдоль воронкотазовой связки к парааортальным ЛУ [31].

Знания о лимфатической системе матки помогают понять хирургический алгоритм определения «сторожевых» ЛУ. «Сторожевые» ЛУ связаны с двумя последовательными лимфатическими путями – верхним парацервикальным и нижним парацервикальным. Верхний парацервикальный путь хорошо известен, так как именно вдоль его бассейнов выполняется лимфаденэктомия у больных с раком матки [32]. Почему важно знание этих путей? Во-первых, расширение использования концепции «сторожевого» ЛУ при раке матки и отказ от лимфаденэктомии предусматривают применение алгоритма, включающего диагностику всех тазовых лимфатических путей, а не только верхнего парацервикального пути. Во-вторых, появление изолированных парааортальных метастазов, которые предположительно распространяются вдоль воронкотазовой связки, является аргументом для выявления парааортальных «сторожевых» ЛУ [33]. Метастазирование опухолевых клеток не всегда распространяется по нижнему парацервикальному пути, продолжающемуся до парааортальной области. Кроме того, показано, что патоморфологическое ультрастадирование увеличивает вероятность обнаружения микрометастазов у пациенток с раком тела матки [34].

На основании классификации хирургических стадий рака тела матки, предложенной Международной федерацией гинекологии и акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO), определены рекомендации для их оценки, согласно которым необходимо проводить ревизию тазовых и парааортальных ЛУ [35]. В связи с относительно низкой частотой метастатической инфильтрации ЛУ, отмечаемой у большинства пациенток с раком матки, с одной стороны, и осложнениями, связанными с лимфаденэктомией, с другой, остается противоречивым вопрос однозначности терапевтической поль-

зы, которая превышает возможные риски и нежелательные явления, связанные с данной процедурой [36]. Часто применяемая стратегия «все или ничего» интраоперационно классифицирует патологические факторы риска по данным гистологического анализа тканей матки. Однако результаты этой стратегии не оптимальны и сопровождаются значительной гипер- и гиподиагностикой [37]. В этом контексте детекция «сторожевых» ЛУ при раке тела матки является правильным и грамотным подходом к данной проблеме [36].

В последнее десятилетие в онкогинекологической практике для визуализации «сторожевых» ЛУ активно используется краситель индоцианин зеленый. Уровень достоверности этого метода достигает 95 – 100% [36, 38 – 40]. Ретроспективное исследование M. Plante и соавторов [41] продемонстрировало многообещающие результаты применения индоцианина зеленого у 50 пациенток с раком тела и шейки матки: общая частота выявления «сторожевых» ЛУ составила 96% (у 48 из 50), двусторонняя визуализация достигнута у 88% (у 44 из 50). Чувствительность и специфичность метода составили 100%. Таким образом, результаты исследования позволили предположить, что детекции «сторожевых» ЛУ достаточно для диагностики вовлечения ЛУ в опухолевую прогрессию у гинекологических пациенток с низкой и промежуточной степенью риска. Это позволяет решать вопрос проведения адьювантной химиотерапии без необходимости тазовой лимфаденэктомии.

Методика определения «сторожевых» ЛУ с помощью индоцианина зеленого отличается простотой применения, так как не требует предварительной передоперационной подготовки. Вся процедура проводится непосредственно перед или во время операции, в результате чего пациентка, находясь под наркозом, не испытывает дополнительного дискомфорта. Качественное изображение в белом свете с разрешающей способностью в режиме высокой четкости позволяет идентифицировать лимфатические протоки и узлы даже при их нестандартном расположении, а также при избытке жировой ткани и в условиях адгезивного процесса [38].

Учитывая анатомию лимфатической системы матки, рассматривают три способа введения индикатора для детекции «сторожевых» ЛУ: инъекции в шейку матки, гистероскопическую инъекцию в перитуморальное пространство и инъекции в миометрий. Поиск наиболее эффективного алгоритма введения индикатора по сей день вызывает многочисленные споры среди онкологов–хирургов. Большинство авторов считают инъекцию в строму шейки матки лучшим вариантом, при этом частота детекции «сторожевых» ЛУ составляет 85 – 100% [41 – 43]. E. C. Rossi и соавторы сравнили этот метод с введением препарата в дно тела матки под контролем гистероскопии на примере 29 наблюдений [44]. При этом корпоральный путь продемонстрировал низкий уровень детекции (33%), который авторы объяснили высокой частотой инъекций индикатора за границы органа, более длительной «кривой обу-

чения» и использованием малых доз препарата. А. Ditto и соавторы считают, что высокого уровня визуализации «сторожевых» ЛУ (до 95%) можно достичь, если вводить индикатор под лапароскопическим контролем и обеспечивать достаточное давление в полости матки при гистероскопии [45]. Несмотря на очевидные неудобства этого метода, он позволяет достоверно лучше визуализировать парааортальные «сторожевые» ЛУ, что продемонстрировали исследования В. Cormier и соавторов [43]. Оценив данные более 1500 процедур введения индоцианина зеленого, авторы отметили, что при использовании корпорального метода парааортальные «сторожевые» ЛУ были выявлены у 39% больных, а при использовании цервикального пути – у 17% больных. Следует обратить внимание, что оценка парааортальных ЛУ имеет значение при поздних стадиях заболевания и опухолях с высоким риском лимфогенного метастазирования.

Как правило, необходимо несколько минут, чтобы препарат накопился в регионарных ЛУ. В большинстве исследований время от введения индоцианина зеленого до начала лимфодиссекции составляло около 10 мин [38, 41, 44], однако из-за малочисленности подобных работ невозможно определить оптимальное время для картирования. Продолжительность действия препарата описана в ряде публикаций и, как отмечено, не превышает 69 мин. Лимфоотток от матки достаточно сложный, но основной путь дренажа лимфы – парацервикальный. Однако был описан также вариант оттока непосредственно в парааортальные коллекторы через протоки по ходу гонадных сосудов [46].

Вопрос о более эффективном способе введения флуоресцентного препарата остается открытым. Ряд авторов утверждает, что введение индоцианина зеленого непосредственно в шейку матки резко снижает частоту выявления вовлечения парааортальных ЛУ в отток лимфы от матки и предлагает дополнять введение препарата в миометрий дна матки через цервикальный канал [47, 48]. Следует отметить, что изолированное поражение парааортальных ЛУ – редкое явление (1–3%). Даже у пациентов с высоким риском лимфогенного метастазирования частота выявления злокачественных клеток в отдаленных ЛУ не превышает 14% [43]. Методика визуализации «сторожевых» ЛУ позволяет выявлять и удалять узлы с наибольшим риском злокачественного поражения, избегая увеличения объема лимфодиссекции.

Таким образом, предложенный обзор многочисленных исследований подтверждает, что концепция «сторожевых» ЛУ является верной для разных локализаций рака. Накопленный опыт подобных органосохраняющих операций при раннем раке желудка доказывает, что 5-летняя выживаемость была такой же, как и при резекции желудка с радикальной лимфодиссекцией [5]. В то же время после органосохраняющих операций качество жизни пациентов практически не отличалось от качества жизни здоровых людей: не было проявлений постгастрорезекционных синдромов, демпинг-синдрома, рефлюкс-

гастрита и других послеоперационных осложнений, потери массы тела.

При раке тела матки «сторожевые» ЛУ выявляют у 62 – 100% больных [38]. Большое значение для дальнейшего выбора объема лимфодиссекции имеет путь введения маркеров «сторожевых» ЛУ [43]. Совершенствуя методы определения «сторожевых» ЛУ у больных с ранними стадиями болезни, можно будет отказаться от сверхрадикальных, травматических операций. При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 97% [46].

Все перечисленные здесь методы картирования «сторожевых» ЛУ нашли применение в лечении рака желудка и тела матки. И хотя многочисленные исследования продемонстрировали противоречивые результаты, показав, что индоцианин зеленый превосходит синий краситель в сочетании с радиоактивным изотопом при двухстороннем уровне обнаружения «сторожевых» ЛУ, показатель одностороннего обнаружения «сторожевых» ЛУ для этих методов идентичен и составляет 80%. Таким образом, вопрос об оптимальном методе детекции «сторожевых» ЛУ остается открытым и требует проведения дальнейших исследований.

Подтверждение

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

References

1. World Health Organization. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, both sexes, all ages. [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7–30. doi.org/10.3322/caac.21590.
3. Perasso V. How cancer is spreading in the world. BBC New Ukraine. [Internet]. Available from: https://www.bbc.com/ukrainian/health/2016/02/160205_cancer_top10_vc. [In Ukrainian].
4. Grubnik VV, Nikitenko RP. Conception of “sentinel lymphatic nodes” in oncology. *Integrative Anthropology*. 2018;(1):51–4. [In Ukrainian].
5. Grubnik VV, Ilyashenko VV, Grubnik YuV, Nykytenko RP, Shapovalova KI. Sentinel lymph nodes concept in early gastric cancer. *Surgery of Ukraine*. 2018;(2):98–101. [In Ukrainian]. doi: 10.30978/SU2018298.
6. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, Tomei D, Carli F, Garrone E, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Dissection in Node-Negative Early-Stage Breast Cancer: 15-Year Follow-Up Update of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2494–500. doi: 10.1245/s10434-016-5177-4. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26975739.
7. Vitali GC, Trifirò G, Zonta M, Pennacchioli E, Santoro L, Travaini LL, et al. Lymphoscintigraphy in clinical routine practice: reproducibility and accuracy in melanoma patients with a long-term follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(1):55–60. doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.003. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24094681.
8. Scelzo C, Corrado G, Patrizi L, Piccione E, Vizza E. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: A literature review and state of the art. *Italian J Gynaecol Obstet*. 2015;27(4): 147–53. doi: 10.14660/2385-0868-29.
9. Smolanka II, Solodiannykova OI, Skliar SY, Kostriba AI. Detection of sentinel lymph nodes in surgery for breast cancer: view on the issue. *Clinical Oncology*. 2013;(3):56–9. [In Ukrainian].

10. Schepotin IB, Rosumey DO, Kolesnik OO, Lukashenko AV, Gukov YuO, Engel OT, et al. Exploring the possibility and accuracy of sentinel lymph node detection in gastric cancer surgical treatment. *Clinical Oncology*. 2011;(Suppl 1):68–71. [In Ukrainian].
11. van den Berg NS, Simon H, Kleinjan GH, Engelen T, Bunschoten A, Welling MM, et al. First-in-human evaluation of a hybrid modality that allows combined radio- and (near-infrared) fluorescence tracing during surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(11):1639–47. doi: 10.1007/s00259-015-3109-3. Epub 2015 Jun 25. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Oct;42(11):1780. PMID: 26109329.
12. Kvitka DM, Stotska LV, Palamarchuk VO, Tovkai OA, Smolar VA. Method of preoperative labeling of lymph nodes affected by thyroid cancer metastases to facilitate their intraoperative identification. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2019;(1):27–32. [In Ukrainian]. doi: 10.30978/CEES-2019-1-27.
13. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392–9. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005. PMID: 1558490.
14. Shtanko OI, Maligin IM, Tokarev SM, Kulminsky VI. Clinical use of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer. *Scientific herald of the Uzhhorod University: Series: Medicine*. 2011;(3):66–71. [In Ukrainian].
15. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2001;182(4):393–8. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00734-6. PMID: 11720678.
16. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol*. 2009;113(2):163–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.01.003. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19232699; PMCID: PMC3959736.
17. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM Jr, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2009;115(2):236–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.07.016. Epub 2009 Aug 9. PMID: 19666190.
18. Buda A, Elisei F, Arosio M, Dolci C, Signorelli M, Perego P, et al. Integration of hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the preoperative assessment of sentinel node in patients with cervical and endometrial cancer: our experience and literature review. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(5):830–5. doi: 10.1097/IGC.0b013e318253496f. PMID: 22617479.
19. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(12):604–7. doi: 10.1093/jjco/29.12.604. PMID: 10721942.
20. van der Pas MH, Ankersmit M, Stockmann HB, Silvis R, van Grieken NC, Bril H, et al. Laparoscopic sentinel lymph node identification in patients with colon carcinoma using a near-infrared dye: description of a new technique and feasibility study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013;23(4):367–71. doi: 10.1089/lap.2012.0407. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23477368.
21. Boyko VV, Savvi SO, Lazirsky PO, Lykhman VM. Artifactual stomach. Plastic surgery of the stomach with the ileocecal segment of the intestine. *Kharkiv: Promin*; 2014. 124 p. [In Ukrainian]. ISBN: 978-966-8826-94-8.
22. Baker JL, Pu M, Tokin CA, Hoh CK, Vera DR, Messer K, et al. Comparison of [(99m)Tc]tilmanocept and filtered [(99m)Tc]sulfur colloid for identification of SLNs in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):40–5. doi: 10.1245/s10434-014-3892-2. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25069859; PMCID: PMC4273083.
23. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, Natsugoe S, Terashima M, Murakami N, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3704–10. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3789. Epub 2013 Sep 9. PMID: 24019550.
24. Wang Z, Dong ZY, Chen JQ, Liu JL. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1541–50. doi: 10.1245/s10434-011-2124-2. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22048632.
25. Takeuchi H, Kitagawa Y. New sentinel node mapping technologies for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):522–32. doi: 10.1245/s10434-012-2602-1. Epub 2012 Sep 1. PMID: 22941161.
26. Cozzaglio L, Bottura R, Di Rocco M, Gennari L, Doci R. Sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: possible applications and limits. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(1):55–9. doi: 10.1016/j.ejso.2010.10.012. Epub 2010 Nov 27. PMID: 21115231.
27. Li C, Kim S, Lai JF, Oh SJ, Hyung WJ, Choi WH, et al. Solitary lymph node metastasis in gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(3):550–4. doi: 10.1007/s11605-007-0285-x. Epub 2007 Sep 5. PMID: 17786527.
28. Huang B, Wang Z, Sun Z, Zhao B, Xu H. A novel insight of sentinel lymph node concept based on 1–3 positive nodes in patients with pT1–2 gastric cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:18. doi: 10.1186/1471-2407-11-18. PMID: 21241483; PMCID: PMC3031262.
29. Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg*. 2015 Jan 27;7(1):1–9. doi: 10.4240/wjgs.v7.i1.1. PMID: 25625004; PMCID: PMC4300912.
30. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO–ESGO–ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2–30. doi: 10.1097/IGC.0000000000000609. PMID: 26645990; PMCID: PMC4679344.
31. Bondar GV, Shevchenko AI, Galaychuk II, editors. *Oncology: a national textbook for students of medical institutions of higher education*. Kyiv: Medicine; 2019. 518 p. [In Ukrainian]. ISBN 978-617-505-731-5.
32. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. *Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(2):170–99. doi: 10.6004/jncn.2018.0006. PMID: 29439178.
33. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):459–76.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1033. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27871836.
34. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(5):964–70. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182954da8. PMID: 23694985; PMCID: PMC4079038.
35. Wright JD, Cham S, Chen L, Burke WM, Hou JY, Tergas AI, et al. Utilization of sentinel lymph node biopsy for uterine cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):594.e1–594.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.021. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28213057; PMCID: PMC5449248.
36. Papadia A, Müller MD. *Lymphadenectomy with NIR- / ICG-fluorescence imaging in gynecological malignancies*. Moscow: City Print; 2018. 22 p. [In Russian]. ISBN 978-3-89756-944-7.
37. Sala P, Morotti M, Menada MV, Cannavino E, Maffeo I, Abete L, et al. Intraoperative frozen section risk assessment accurately tailors the surgical staging in patients affected by early-stage endometrial cancer: the application of 2 different risk algorithms. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1021–6. doi: 10.1097/IGC.000000000000145. PMID: 24905611.
38. Vissale E, Azans H, Belghiti J, Nikpayam M, Uzan C, Canlorbe G. How to perform a laparoscopic pelvic sentinel lymph node dissection using near-infrared fluorescence with indocyanine green in gynecological cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;ijgc-2018-000074. doi: 10.1136/ijgc-2018-000074. Epub ahead of print. PMID: 30659031.
39. Gasparri ML, Caserta D, Benedetti Panici P, Papadia A, Mueller MD. Surgical staging in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*.

- 2019;145(1):213–21. doi: 10.1007/s00432–018–2792–4. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30460411.
40. Renz M, Diver E, English D, Kidd E, Dorigo O, Karam A. Sentinel Lymph Node Biopsies in Endometrial Cancer: Practice Patterns among Gynecologic Oncologists in the United States. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):482–8. doi: 10.1016/j.jmig.2019.04.006. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30980995.
41. Plante M, Touhami O, Trinh XB, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, et al. Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):443–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.004. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25771495.
42. Darin MC, Gymež-Hidalgo NR, Westin SN, Soliman PT, Escobar PF, Frumovitz M, et al. Role of Indocyanine Green in Sentinel Node Mapping in Gynecologic Cancer: Is Fluorescence Imaging the New Standard? *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Feb 1;23(2):186–93. doi: 10.1016/j.jmig.2015.10.011. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26518716.
43. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C; Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol.* 2015;138(2):478–85. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.05.039. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26047592.
44. Rossi EC, Jackson A, Ivanova A, Boggess JF. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical versus hysteroscopic injection. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(9):1704–11. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182a616f6. PMID: 24177256.
45. Ditto A, Martinelli F, Bogani G, Papadia A, Lorusso D, Raspagliesi F. Sentinel node mapping using hysteroscopic injection of indocyanine green and laparoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer staging. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(1):132–3. doi: 10.1016/j.jmig.2014.08.009. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25135786.
46. Rocha A, Domínguez AM, Lйcuru F, Bourdel N. Indocyanine green and infrared fluorescence in detection of sentinel lymph nodes in endometrial and cervical cancer staging – a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:213–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.027. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27750179.
47. Martinelli F, Ditto A, Bogani G, Signorelli M, Chiappa V, Lorusso D, et al. Laparoscopic Sentinel Node Mapping in Endometrial Cancer After Hysteroscopic Injection of Indocyanine Green. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(1):89–93. doi: 10.1016/j.jmig.2016.09.020. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27725278.
48. Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Goiri C, Aguerre J, Lekuona A. Sentinel Node Biopsy in Endometrial Cancer With Dual Cervical and Fundal Indocyanine Green Injection. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(1):139–44. doi: 10.1097/IGC.0000000000001151. PMID: 29194192.

Надійшла 04.05.20