

УДК 616-006.6-033.2:616.428

В. В. Грубник, д-р мед. наук, проф.,
Р. П. Никитенко, канд. мед. наук

КОНЦЕПЦИЯ «СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ» В ОНКОЛОГИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616-006.6-033.2:616.428

В. В. Грубник, Р. П. Никитенко

КОНЦЕПЦИЯ «СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ» В ОНКОЛОГИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Цель исследования — оптимизировать качество, состав и сроки хирургической и комплексной терапии, а также уменьшить вероятность развития ранних и отдаленных осложнений и рецидивов у пациентов со злокачественными новообразованиями желудка или молочных желез с помощью интраоперационного анализа сторожевого лимфатического узла.

Ключевые слова: лимфатические узлы, сигнальный лимфатический узел, опухолевые клетки, метастазирование.

UDC 616-006.6-033.2:616.428

V. V. Grubnik, R. P. Nikitenko

CONCEPTION OF "SENTINEL LYMPHATIC NODES" IN ONCOLOGY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Research purpose — to optimize quality, composition and terms of surgical and complex therapy, and also to decrease probability of development of early and remote complications and relapses at patients with malignant new formations of stomach or breast with intraoperating analysis of sentinel lymphatic node.

Key words: lymphatic nodes, sentinel lymphatic node, tumour cells, metastasis.

Причины возникновения опухолей в организме человека до настоящего времени не полностью изучены и не совсем понятны. Существующие гипотезы онкогенеза основаны на воздействии онкогенов внешней среды, онкогены внутри организма образуются из-за нарушений обмена веществ, влияния различных вирусов в возникновении нарушений в генетическом аппарате ДНК и РНК клеток. 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 (метастазирование) по всему организму, что и приводит в конечном итоге к смерти.

Закономерности метастазирования раковых клеток также изучены недостаточно. До недавнего времени считалось, что при раковом поражении различных органов метастазирование злокачественных клеток происходит по-разному. Основным путем распространения раковых клеток является их перемещение по лимфатическим сосудам, через которые раковые клетки попадают в лимфоузлы, окружающие пораженный орган. Раньше считалось, что раковые клетки могут попадать в различные лимфоузлы как первого, так и второго, и третьего порядка, а затем мета-

стазировать в печень, легкие, кости и другие органы. Поэтому основной доктриной хирургического лечения рака любого органа считалось полное удаление пораженного органа с обязательным удалением всех лимфоузлов как первого, так и второго, третьего порядка, куда могут метастазировать раковые клетки.

Данная доктрина лечения раковых заболеваний человека существует практически до настоящего времени. Считается, чем лучше хирургическая техника оперирующего хирурга-онколога, тем более радикально он выполняет операцию, т. е. кроме пораженного органа, удаляет большее число лимфоузлов, окружающих этот пораженный орган. Современные протоколы хирургического лечения раковых поражений различных органов требуют лимфодиссекции в объеме минимум Д2: должны быть удалены все лимфоузлы первого и второго порядка. Это требует выполнения достаточно сложных и травматичных хирургических вмешательств, после которых качество жизни пациентов оказывается значительно сниженным, вплоть до инвалидизации. У прооперированных онкологических больных нередко возникают разнообразные осложнения, послеоперационные синдромы, не позволяющие больным нормально питаться, нормально работать и нормально жить. До недавнего времени большинство онкологов считали, что с такой ситуацией необходимо мириться, т. к. это цена, которую надо заплатить, чтобы не было рецидивов ракового заболевания.

В то же время при накоплении данных о поражении лимфоузлов раковым процессом оказалось, что при раннем раке T1/T2 поражение лимфоузлов наблюдается максимум у 15–20 % пациентов. Значит, у 80–85 % больных с ранним раком радикальное удаление лимфоузлов было напрасным. При тщательном изучении механизмов метастазирования выяснилось, что при меланоме и раке молочной железы вначале поражаются определенные лимфоузлы I порядка, а потом, после их поражения, происходит распространение раковых клеток в другие лимфоузлы I и II порядка. Такие лимфоузлы, которые поражаются первыми и являются определенным барьером для дальнейшего распространения раковых клеток, назвали сторожевыми лимфоузлами. В 90-х годах прошлого столетия ведущими онкологами была сформулирована доктрина «сторожевых лимфоузлов». Считается, что если в сторожевых лимфоузлах не выявляется ракового поражения, то маловероятно их обнаружение в лимфоузлах второго и третьего порядка. Это логически привело к уменьшению объема оперативного вмешательства. Если в сторожевых лимфоузлах нет раковых клеток, то нет необходимости проводить расширенную лимфодиссекцию.

Доктрина «сторожевых лимфоузлов» получила блестящее клиническое подтверждение при раке молочной железы и меланоме [1–9]. Если раньше основным методом лечения рака молочной железы была радикальная мастэктомия, включающая полное удаление ткани молочной железы с большой и малой грудными мышцами, с одновременной радикальной лимфодиссекцией всех подмышечных, подключичных, а в некоторых случаях даже внутригрудных лимфоузлов, то начиная с 90-х годов XX ст. хирургическая тактика претерпела радикальные изменения по существующим в настоящее время протоколам [10].

При раннем раке молочной железы проводят выявление и удаление сторожевых лимфоузлов со срочным гистологическим исследованием. Если раковые клетки в сторожевых лимфоузлах не выявлены, то операцию ограничивают локальным иссечением опухоли с последующей лучевой и химиотерапией. Для того чтобы не было деформации молочных желез, сразу выполняют пластические операции, позволяющие получить отличный эстетический результат. Проведенные мультицентровые исследования в различных странах подтвердили, что новая хирургическая тактика лечения рака молочных желез по онкологической радикальности ни в чем не уступает старым сверхрадикальным вмешательствам [1–3; 11; 12].

Пяти- и десятилетняя выживаемость оказалась такой же, как и после радикальной мастэктомии с полной лимфодиссекцией. Зато значительно улучшились результаты лечения: повысилось качество жизни оперированных больных,

исчезли такие осложнения, как лимфостаз и отеки верхних конечностей, резко повысилась психологическая удовлетворенность пациентов, которые смогли вернуться к полноценной жизни. Подобные работы были проведены и при меланоме, причем как у взрослых, так и у детей [13–15]. При отсутствии раковых клеток в сторожевых лимфоузлах выполняют обычное иссечение меланомы без радикальной лимфодиссекции, что резко снижает травматичность операции.

Какие же существуют в настоящее время методы выявления сторожевых лимфоузлов? Для их обнаружения используют радиоактивные маркеры либо красители, чаще всего комбинацию радиоактивных маркеров и красителей [16–18]. В качестве радиоактивного маркера используют коллоидный раствор изотопа технеция (Tc^{99}). В США применяют препарат Тилманосепт, содержащий Tc^{99} . За сутки до операции радиоактивный препарат технеция вводят в опухоль. Через сутки во время операции специальным гамма-детектором выявляют лимфоузлы, накопившие радиоактивный препарат, и удаляют их.

Красители (метиленовый синий, изосульфат синий) вводят во время операции в ткань опухоли или в подслизистый слой вокруг опухоли. Через 15 мин четко окрашиваются лимфатические сосуды и сторожевые лимфоузлы, которые удаляют и подвергают гистологическому исследованию. В последнее время разработан новый метод, основанный на эффекте люминесценции красителя при облучении светом определенной волны. Для этих целей используют краситель индоцианин-зеленый (YCG), который вводят в количестве 1–2 мл вокруг опухоли [19; 20]. Через 15 мин можно определить окрашенные в зеленый цвет сторожевые лимфоузлы. Последний метод разработан для лапароскопических операций. После введения индоцианина-зеленого (YCG) операционное поле освещают инфракрасным излучением, для этого фирмой Storz (Германия) разработана специальная система D-light P-system. При таком окрашивании лимфатические сосуды и лимфоузлы люминесцируют, что позволяет их быстро визуализировать и удалить. Существующие методы позволяют в 95–100 % выявить сторожевые лимфоузлы и в 95–98 % случаев определить их раковое поражение [21–23].

Таким образом, современные технологии позволяют с большой точностью идентифицировать сторожевые лимфоузлы с целью выявления их ракового поражения. Для рака молочной железы и меланомы это стало теперь обязательной процедурой, что позволяет изменять объем оперативного вмешательства. Возникает логичный вопрос: насколько правомерна концепция сторожевых лимфоузлов для других локализаций рака? С точки зрения философии развития и функционирования организма, должны существовать одинаковые закономерности распространения

раковых клеток, независимо от первичной локализации опухоли.

Изучая пути метастазирования раковых клеток при раннем раке желудка, японские исследователи подтвердили концепцию «сторожевых лимфоузлов» [24–27]. Если в сторожевых лимфоузлах не находили метастазов, то их не обнаруживали и в других лимфоузлах. В связи с этим при раннем раке желудка японские хирурги предложили ограничиваться органосохраняющими операциями, такими как: секторальная резекция желудка, локальное иссечение опухоли желудка, пилоросохраняющая резекция желудка, дозированная проксимальная резекция желудка. При отсутствии раковых клеток в сторожевых лимфоузлах нецелесообразно выполнять радикальную лимфодиссекцию. Накопленный опыт подобных органосохраняющих операций при раннем раке желудка показал, что 5-летняя выживаемость была такой же, как и при резекции желудка с радикальной лимфодиссекцией [27; 28]. 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, синдрома приводящей петли, рефлюкс-гастрита, потери массы тела и других послеоперационных осложнений. Таким образом, концепция «сторожевого лимфоузла» полностью подтвердилась при раннем раке желудка.

При раке толстой кишки также были проведены исследования по выявлению сторожевых лимфоузлов. Современные методики, особенно с использованием люминесцентного метода с индоцианином-зеленым (YCG), позволили у 95–98 % больных выявить сторожевые лимфоузлы [22; 23; 29]. До настоящего времени не изменились объемы оперативных вмешательств при колоректальном раке, но с накоплением новых данных о сторожевых лимфоузлах можно ожидать появление новых протоколов лечения раннего рака толстой кишки. Проведенные предварительные исследования на кафедре хирургии Одесского национального медицинского университета позволяют надеяться, что при раннем раке прямой кишки не нужно будет выполнять больших по объему операций, а можно будет обойтись локальным иссечением опухоли прямой кишки, с дальнейшим адьювантным лечением.

Концепция «сторожевых лимфоузлов» нашла подтверждение при раке головы и шеи [30; 31]. По данным проведенных исследований, частота нахождения сторожевых лимфоузлов при раке ротовой полости составила 95–96 % (при чувствительности метода 96 %) [32]. При ларингеальном раке частота обнаружения сторожевых лимфоузлов составила 100 % [31]. Если в сторожевых лимфоузлах не находят раковых клеток, то отпадает необходимость выполнять расширенную лимфодиссекцию на шее, что значительно

упрощает оперативное вмешательство, а главное, позволяет снизить травматичность операции и получить хорошие результаты с отличным качеством жизни у оперированных больных.

При урологической патологии обнаружение сторожевых лимфоузлов также может изменить объем оперативных вмешательств. Это нашло подтверждение при раке полового члена [33]. Последние исследования подтвердили высокую чувствительность выявления сторожевых лимфоузлов при раке полового члена, которая достигает 94 % [34; 35]. При отсутствии в сторожевых лимфоузлах раковых клеток расширенная лимфодиссекция не выполнялась, пятилетняя выживаемость у этих больных составила 91 %. У тех больных, которым выполняли расширенную лимфодиссекцию, пятилетняя выживаемость была достоверно ниже — 82 % ($p=0,02$) [36].

В настоящее время ведутся работы по выявлению сторожевых лимфоузлов при раке простаты [37; 38]. Полученные в Европе данные [39] позволяют надеяться, что точное выявление сторожевых лимфоузлов при раннем раке простаты в будущем позволит изменить тактику хирургического лечения.

Значительный интерес вызывает определение сторожевых лимфоузлов при гинекологической онкопатологии. При раке матки сторожевые лимфоузлы выявляются в 62–100 % случаев [40; 41]. По данным Cornier et al. [42], при точном введении маркеров сторожевые лимфоузлы можно выявить в 95 % случаев, что может в дальнейшем повлиять на выбор объема лимфодиссекции. Более обнадеживающие данные получены при раке шейки матки. По данным Wu et al. [43], при лапароскопических операциях сторожевые лимфоузлы выявляются в 96 % случаев, а при лапаротомии — только в 90 %. При анализе обобщенных данных исследований, включающих 1112 женщин с раком шейки матки, оказалось, что точность метода выявления сторожевых лимфоузлов при лапароскопии равна 89,8 %, а точность предсказания отсутствия метастазирования в другие лимфоузлы составляет 95 % [44]. При совершенствовании методов выявления сторожевых лимфоузлов у больных с ранними стадиями заболевания можно будет отказаться от сверхрадикальных, травматичных операций [45; 46].

При раке вульвы сторожевые лимфоузлы удаётся выявить практически в 100 % случаев [47]. Если раковые клетки в сторожевых лимфоузлах отсутствуют, оперативное вмешательство ограничивается иссечением вульвы с удалением сторожевых лимфоузлов. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила при этом 97 % [48; 49]. При раке яичников методика определения сторожевых лимфоузлов до настоящего времени не отработана [50; 51], что требует дальнейших исследований.

Таким образом, перечисленные в обзоре статьи свидетельствуют, что концепция «стороже-

вых лимфоузлов» верна для различных локализаций рака. В настоящее время требуется как совершенствование методов выявления и удаления сторожевых лимфоузлов, так и способов их гистологического исследования. Накопленные данные показывают, что при окрашивании лимфоузлов гемотоксином и эозином, ложноотрицательные данные могут наблюдаться в 10–30 % случаев. Если использовать методики иммуногистохимии, то показатель может быть снижен до 5 % [52]. Использование генетических биомаркеров может в будущем существенно повысить точность выявления микрометастазирования. Законы возникновения роста и распространения раковых клеток в человеческом организме, согласно философии развития жизни, должны быть схожими для разных локализаций опухолей. Поэтому столь важна работа по выявлению и исследованию сторожевых лимфоузлов. В будущем концепция «сторожевых лимфоузлов» позволит радикально изменить хирургические подходы к лечению ранних форм рака.

Ключові слова: лімфатичні вузли, сигнальний лімфатичний вузол, пухлинні клітини, метастазування.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zavagno G., De Salvo G.L., Scalco G. et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: Results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg* 2008; 247: 207-213.
2. Canavese G., Bruzzi P., Catturich A. 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: 2494-2500.
3. Veronesi U., Viale G., Paganelli G. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251: 595-600.
4. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-575.
5. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-7720.
6. Canavese G., Dozin B., Vecchio C. et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 688-694.
7. Morton D.L., Cochran A.J., Thompson J.F. et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: Accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302-311. discussion 311-303.
8. Pasquali S., Haydu L.E., Scolyer R.A. et al. The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. *Ann Surg* 2013; 258: 152-157.
9. Vitali G.C., Trifiro G., Zonta M. 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: 55-60.
10. Lyman G.H., Temin S., Edge S.B. et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365-1383.
11. Ung O.A. Australasian experience and trials in sentinel lymph node biopsy: The RACS SNAC trial. *Asian J Surg* 2004; 27: 284-290.
12. Purushotham A.D., Upponi S., Klevesath M.B. et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: Results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4312-4321.
13. Pollard J.Z.B., Graham M. Comparative analysis of 99mTc-Tilmanocept (Lymphoseek) vs. 99mTc-sulfur colloid sentinel node lymphoscintigraphy and biopsy (Abstract). *J Nucl Med* 2016; 57: 411.
14. Kim W., Menda Y., Willis J. et al. Use of lymphoscintigraphy with SPECT/CT for sentinel node localization in a case of vaginal melanoma. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 201-202.
15. Kobayashi K., Ramirez P.T., Kim E.E. et al. Sentinel node mapping in vulvovaginal melanoma using SPECT/CT lymphoscintigraphy. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 859-861.
16. Wallace A.M., Hoh C.K., Limmer K.K. et al. Sentinel lymph node accumulation of Lymphoseek and Tc-99m-sulfur colloid using a "2-day" protocol. *Nucl Med Biol* 2009; 36: 687-692.
17. Baker J.L., Pu M., Tokin C.A. 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: 40-45.
18. Leiter U., Stadler R., Mauch C. et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): A multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 757-767.
19. Mieog J.S.D., Troyan S.L., Hutteman M., Donohoe K.J., van der Vorst J.R., Stockdale A. et al. Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2483-2491.
20. Schaafsma B.E., Verbeek F.P., van der Vorst J.R., Hutteman M., Kuppen P.J., Frangioni J.V. et al. Ex vivo sentinel node mapping in colon cancer combining blue dye staining and fluorescence imaging. *J Surg Res* 2013; 183: 253-257.
21. Bembek A., Rosenberg R., Wagler E., Gretschel S., Sendler A., Siewert J. et al. Sentinel lymph node biopsy in colon cancer: a prospective multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 245: 858-863.
22. Cahill R.A., Anderson M., Wang L.M., Lindsey I., Cunningham C., Mortensen N.J. Near-infrared (NIR) laparoscopy for intraoperative lymphatic road-mapping and sentinel node identification during definitive surgical resection of early-stage colorectal neoplasia. *Surg Endosc* 2012; 26: 197-204.
23. Van der Pas M.H., Ankersmit M., Stockmann H.B., Silvis R., van Grieken N.C., 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: 367-371.
24. Yashiro M., Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 1-9.
25. Can M.F., Yagci G., Cetiner S. Sentinel lymph node biopsy for gastric cancer: Where do we stand? *World J Gastrointest Surg* 2011; 3: 131-137.

26. Jo M.J., Park J.Y., Song J.S. et al. Biopathologic features and clinical significance of micrometastasis in the lymph node of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 667-674.
27. Kitagawa Y., Takeuchi H., Takagi Y. et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: A prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3704-3710.
28. Miyashiro I., Hiratsuka M., Sasako M. et al. High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: Final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer* 2014; 17: 316-323.
29. Schaafsma B.E., Verbeek F.P., van der Vorst J.R., Hutteman M., Kuppen P.J., Frangioni J.V. et al. Ex vivo sentinel node mapping in colon cancer combining blue dye staining and fluorescence imaging. *J Surg Res* 2013; 183: 253-257.
30. Broglie M.A., Haile S.R., Stoeckli S.J. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2732-2738.
31. Thompson C.F., St John M.A., Lawson G. et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 2115-2122.
32. Civantos F.J., Zitsch R.P., Schuller D.E. et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: Results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1395-1400.
33. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
34. Lam W., Alnajjar H.M., La-Touche S. et al. Dynamic sentinel lymph node biopsy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis: A prospective study of the long-term outcome of 500 inguinal basins assessed at a single institution. *Eur Urol* 2013; 63: 657-663.
35. Mahesan T., Coscione A., Ayres B. et al. Sentinel lymph node biopsy in renal malignancy: The past, present and future. *World J Nephrol* 2016; 5: 182-188.
36. Djajadiningrat R.S., Graafland N.M., van Werkhoven E. et al. Contemporary management of regional nodes in penile cancer: improvement of survival? *J Urol* 2014; 191: 68-73.
37. Van den Berg N.S., Valdes-Olmos R.A., van der Poel H.G. et al. Sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: A hybrid approach. *J Nucl Med* 2013; 54: 493-496.
38. Buckle T., Brouwer O.R., Valdes Olmos R.A. et al. Relationship between intraprostatic tracer deposits and sentinel lymph node mapping in prostate cancer patients. *J Nucl Med* 2012; 53: 1026-1033.
39. Wit E.M., Acar C., Grivas N. et al. Sentinel node procedure in prostate cancer: A systematic review to assess diagnostic accuracy. *Eur Urol* 2017; 71: 596-605.
40. Levinson K.L., Escobar P.F. Is sentinel lymph node dissection an appropriate standard of care for low-stage endometrial cancers? A review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 76: 139-150.
41. Society of Gynecologic Oncology. Clinical Practice Statement: The Role of Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial. *Cancer* 2015.
42. Cormier B., Rozenholc A.T., Gotlieb W. et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 478-485.
43. Wu Y., Li Z., Wu H., et al. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 1025-1030.
44. Van de Lande J., Torrenza B., Raijmakers P.G. et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 604-613.
45. Holman L.L., Levenback C.F., Frumovitz M. Sentinel lymph node evaluation in women with cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 540-545.
46. Rob L., Robova H., Halaska M.J. et al. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 861-870.
47. Klapdor R., Hillemanns P., Wolber L. et al. Outcome after sentinel lymph node dissection in vulvar cancer: A subgroup analysis of the AGOCaRE-1 study. *Ann Surg Oncol* 2016.
48. Van der Zee A.G., Oonk M.H., De Hullu J.A. et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 884-889.
49. Hauspy J., Beiner M., Harley I. et al. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer* 2007; 110: 1015-1023.
50. Kleppe M., Brans B., Van Gorp T. et al. The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: A feasibility study. *J Nucl Med* 2014; 55: 1799-1804.
51. Kleppe M., Kraima A.C., Kruitwagen R.F. et al. Understanding lymphatic drainage pathways of the ovaries to predict sites for sentinel nodes in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1405-1414.
52. Man der Pas M.H., Meijer S., Hoekstra O.S., Riphagen I.I., de Vet H.C., Knol D.L. et al. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 540-550.

Поступила в редакцію 28.02.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. М. А. Капитальян,
дата рецензії 02.03.2018