

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

На правах рукописи

**ИЛЬИН**

Антон Алексеевич

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ  
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВУЛЬВЫ**

14.01.12. – онкология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
А.С. Хаджимба

Санкт-Петербург

2019 год

## СОДЕРЖАНИЕ

Список используемых сокращений .....	3
<b>Введение .....</b>	<b>4</b>
<b>I. Обзор литературы .....</b>	<b>14</b>
1.1 Тенденции заболеваемости раком вульвы .....	14
1.2 Клинико-морфологические особенности рака вульвы .....	15
1.3 Особенности лимфооттока из наружных половых органов .....	24
1.4 Лечение рака вульвы .....	27
1.5 Факторы риска лимфогенного метастазирования рака вульвы .....	35
1.6 Определение статуса регионарных лимфатических узлов .....	39
1.7 Определение сигнальных лимфатических узлов .....	45
<b>II. Материалы и методы .....</b>	<b>73</b>
2.1 Материалы исследования .....	73
2.2. Методы исследования .....	83
2.3. Процедура определения сигнальных лимфатических узлов .....	91
2.4 Радиационная безопасность .....	95
2.5 Статистический подход .....	96
<b>III. Факторы риска метастазирования рака вульвы</b>	
<b>в регионарные лимфатические узлы .....</b>	<b>98</b>
3.1 Гистологический тип опухоли .....	98
3.2 Локализация опухоли .....	99
3.3 Размер опухоли .....	101
3.4 Глубина инвазии опухоли .....	102
3.5 Выживаемость .....	105
<b>IV. Информативность современных методов диагностики состояния</b>	
<b>регионарных лимфатических узлов у больных раком вульвы .....</b>	<b>108</b>
<b>V. Результаты исследования .....</b>	<b>118</b>
<b>VI. Обсуждение результатов .....</b>	<b>128</b>
<b>Заключение .....</b>	<b>145</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>147</b>
<b>Практические рекомендации .....</b>	<b>149</b>
<b>Список использованных источников .....</b>	<b>150</b>

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

РВ – рак вульвы

ЛУ – лимфатические узлы

ESGO – Европейское общество гинекологов-онкологов

NCCN – Национальная комплексная онкологическая сеть

FIGO – International federation of gynecology and obstetrics

ВОЗ (WHO) – Всемирная Организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ИМТ – индекс массы тела

РФ – Российская Федерация

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

УЗИ – ультразвуковое исследование

МРТ – магнитно-резонансная томография

ВПЧ – вирус папилломы человека

ЛЖ – лимфатическая жидкость

ЛЭК – лимфатические эндотелиальные клетки

ISSVD – Международное общество по исследованию заболеваний вульвы

и влагалища

GOG – Гинекологическая онкологическая группа

КТ – компьютерная томография

ПЭТ-КТ - позитронно-эмиссионная компьютерная томография

СЛУ – сигнальные лимфатические узлы

РФП – радиофармпрепарат

ICG – индоцианин зеленый

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ЛСГ – лимфосцинтиграфия

ИОК – изолированные опухолевые клетки

ЛТ – лучевая терапия

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Согласно статистическим исследованиям, заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, в том числе и от рака вульвы (РВ), неуклонно растет.

В 2017 г. в Российской Федерации выявлено 617 177 случаев злокачественных новообразований (в том числе 281 902 и 335 275 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2016 г. составил 3,0%. «Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 000 населения России составил 472,4 (все показатели рассчитаны на численность населения 2016 г.), что на 1,9% выше уровня 2015 г. и на 17,9% выше уровня 2007 г. Стандартизованный показатель (мировой стандарт возрастного распределения) составил 234,7, прирост за 10-летний период 9,9%.

Показатель распространенности злокачественных новообразований в массиве населения России достиг в 2017 г. 2 482,4 на 100 000 населения, что выше уровня 2003 г. на 37,2%. Рост данного показателя обусловлен как ростом заболеваемости и выявляемости, так и увеличением выживаемости онкологических больных.

В структуре онкогинекологической заболеваемости в большинстве стран мира рак вульвы (РВ) занимает четвертое место после рака эндометрия, шейки матки и яичников, по данным литературы он составляет 5% от гинекологических злокачественных опухолей.

Рак женских наружных половых органов – болезнь женщин пожилого и старческого возраста. В последние годы демографические сдвиги привели к значительному старению населения. Увеличилось число лиц пожилого и старческого возраста. РВ поражает, главным образом, женщин старше 60 лет. Ранние формы РВ выявляются к моменту госпитализации лишь у 5-10% заболевших женщин. Это связано, прежде всего, с возрастным фактором, так



как частота выявления ранних форм РВ среди женщин репродуктивного возраста почти в 3 раза выше, чем у женщин старше 60 лет.

Следует учитывать и то, что в литературе под термином «ранние формы» РВ обычно объединяют 0 и I стадии. Между тем, 5-летняя выживаемость больных РВ варьирует от 100% при 0 стадии до 80% при I стадии. Стадирование по системе International federation of gynecology and obstetrics (FIGO) недостаточно характеризует ранние формы РВ, что не позволяет адекватно планировать лечение таких больных и затрудняет разработку новых методов органосохраняющего лечения. Первоначально органосохраняющие подходы использовались в лечении больных раком шейки, тела матки, а в последнее время и раком яичников. В ряде клиник мира и в отдельных научно-исследовательских институтах России накоплен достаточно обширный материал, обосновывающий с научных позиций возможности проведения органосохраняющего лечения.

Исходя из того, что патогенез вышеназванных опухолей отличен от такового при раке вульвы, а также в связи с существующими различиями в течении опухолевого процесса при этих видах новообразований, автоматически переносить наши знания о возможностях применения сохраняющих методик при других видах опухолей на рак вульвы нельзя.

К органосохраняющим операциям при РВ можно отнести резекцию вульвы или гемивульвэктомия. Дальнейшее совершенствование технологии лечения РВ, позволяющее снизить число осложнений у соматически отягощенных больных возможно лишь при условии разработки новых научно обоснованных подходов.

Согласно современным рекомендациям Европейского общества гинекологов-онкологов (ESGO) и Национальной комплексной онкологической сети (NCCN), версия 1.2019 по лечению рака вульвы, пахово-бедренную лимфодиссекцию необходимо выполнять начиная с T1 стадии с инвазией опухоли более 1 мм. В данную группу входит подавляющее большинство вновь диагностированных случаев РВ. Удаление лимфатических узлов (ЛУ) неизбежно

ведет к увеличению количества послеоперационных осложнений, самыми частыми из которых являются лимфедема (30-70%) и несостоятельности послеоперационной раны (20-40%). При наличии таких сопутствующих заболеваний, как сердечно-сосудистые, сахарный диабет или ожирение, лечебная помощь сопряжена с большими трудностями. Это послужило стимулом к разработке индивидуальных подходов к определению объема хирургического вмешательства.

Лимфодиссекция у больных раком вульвы в большинстве случаев ведет к послеоперационным осложнениям. При этом точность лучевых методов диагностики, используемых сегодня для определения состояния лимфатических узлов (ЛУ), остается сравнительно низкой. В случае оценки статуса регионарных ЛУ наиболее эффективным представляется метод определения сигнальных лимфатических узлов (СЛУ). Разработка детального алгоритма детекции СЛУ позволит персонализировать подход к хирургическому лечению больных раком вульвы.

### **Степень разработанности темы**

В отечественной литературе обнаружены единичные публикации на тему определения сигнальных лимфатических узлов у больных раком вульвы, не смотря на очевидную целесообразность поиска решений, направленных на персонализацию лечения с целью уменьшения объема хирургических вмешательств. Значительное внимание отводится лечению послеоперационных осложнений, которые наиболее часто встречаются после выполнения пахово-бедренной лимфодиссекции. В то же время встречаются исследования, в которых доказывается эффективность данного подхода при лечении онкологических заболеваний различных локализаций, в частности, рака молочной железы, щитовидной железы, меланомы. В онкогинекологии метод определения СЛУ широко используется в диагностике метастазов у пациентов, страдающих раком шейки матки и раком эндометрия.

## **Цель исследования**

Индивидуализировать показания к выбору объема хирургического вмешательства у больных раком вульвы посредством внедрения методики определения сигнальных лимфатических узлов.

## **Задачи исследования:**

1. Изучить клинико-морфологические характеристики больных раком вульвы.
2. Определить факторы риска и частоту метастазирования рака вульвы в регионарные лимфатические узлы.
3. Обосновать целесообразность выделения группы больных минимальным раком вульвы. Определить его критерии и подходы к лечению.
4. Проанализировать информативность современных методов диагностики состояния регионарных лимфатических узлов при раке вульвы.
5. Установить показания к исследованию СЛУ и оценить эффективность предложенной методики.
6. Оценить ближайшие и отдалённые результаты лечения больных раком вульвы после хирургического лечения с определением сигнальных лимфатических узлов.

## **Научная новизна**

В работе впервые в России разработана и применена методика определения сигнальных лимфатических узлов при раке вульвы, определены показания к ее выполнению.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате выполненной работы показаны преимущества диагностического метода определения СЛУ у больных раком вульвы для оценки статуса регионарных лимфатических узлов. Разработан алгоритм определения СЛУ. Определены характеристики опухоли с минимальным

потенциалом метастазирования, позволяющие отказаться от расширенных операций без ущерба радикальности: размер опухоли менее 2 см, инвазия менее 5 мм, локализация опухоли вне клитора, отсутствие опухолевых эмболов в сосудах, отсутствие мультифокальных очагов роста.

### **Методология и методы исследования**

В работе проанализированы ретроспективные и проспективные данные о хирургическом лечении 298 больных раком вульвы в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (N=252) за период с 2000 по 2018 год и Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (N=46) за период с 2013 по 2018 год.

Критериями включения больных в исследование являлись:

- Гистологически подтвержденный диагноз рака вульвы;
- Первично пациенткам выполнялось хирургическое вмешательство;
- Состояние регионарных лимфатических узлов оценивалось с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Критериями исключения больных из исследования являлось:

- Отсутствие данных о дооперационной оценке состояние регионарных лимфатических узлов;
- Наличие отдаленных метастазов (классификация FIGO, издание 2009 года).

Ретроспективно было оценено 252 случая лечения рака вульвы в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Для выполнения задач

исследования (п.1, п.2, п.3) была создана база данных, в которую включены клинико-морфологические характеристики больных, результаты дооперационного инструментального обследования, данные о хирургическом лечении и реабилитации пациентов. Дизайн исследования представлен на схеме (Рис. 1).



**Рисунок 1.** Дизайн исследования. Ретроспективная группа.

В проспективную группу вошли 46 человек. Клинические данные получены посредством изучения историй болезней, амбулаторных карт и результатов непосредственного наблюдения за больными. Пациенты отбирались в соответствии с клиническими рекомендациями ESGO (Vulvar cancer guidelines, v.2016).

Основными критериями отбора являлись:

- размер опухоли менее 4 см;
- плоскоклеточный гистотип.

Хирургическое лечение проводилось в объеме вульвэктомии с определением сигнальных лимфатических узлов. Интраоперационно поиск СЛУ

производится с помощью прибора Gamma Finder II в стандартном режиме. Показанием к пахово-бедренной лимфодиссекции являлось определение метастазов в СЛУ по данным срочного гистологического исследования. Вульвэктомия выполнялась по стандартной методике с удалением вульвы до фасции и отступом от видимой границы опухоли не менее 1 см. Лимфодиссекция включала удаление поверхностных и глубоких ЛУ пахово-бедренного коллектора с перевязкой *venaе saphena magna*. Длительность операции рассчитывалась от разреза кожи до ее ушивания.

Первой группе пациентов в количестве семи человек после детекции и срочного гистологического исследования СЛУ проводилась пахово-бедренная лимфодиссекция вне зависимости от результатов интраоперационного исследования ЛУ. По результатам окончательного гистологического исследования чувствительность и специфичность составили 100%. В дальнейшем удаление лимфатических узлов проводилось лишь при выявлении вторичного поражения в СЛУ. Дизайн исследования представлен на схеме (Рис.2)



**Рисунок 2.** Дизайн исследования. Проспективная группа.

Проанализировано течение послеоперационного периода, осложнения, длительность хирургического вмешательства, сроки восстановления пациентов в зависимости от объема операции.

Стадия заболевания в обеих группах устанавливалась на основании классификации TNM 7 издания. Случаи, где для стадирования использовалась более ранняя классификация, были пересмотрены.

Полученные результаты были занесены в базу, созданную с использованием MS Office Excel 2010 и обработаны в программе Statistica for Windows (версия 10 Лиц. BXXXR310F964808FA-Z).

Для графической визуализации исходных данных и полученных результатов применялся модуль создания диаграмм Microsoft Office, а также графические возможности Statistica для Windows. Характеристики признаков были сгруппированы и представлены в виде столбиковых и циркулярных графиков. В качестве критерия статистической достоверности полученных выводов использовалось значение  $p < 0,05$ .

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Выделение среди больных раком вульвы группы больных минимальным раком, составляющие 17,9% всех наблюдений, позволяет у этой группы пациенток отказаться от выполнения расширенных хирургических вмешательств, а также рассматривать возможность выполнения органосохраняющих операций.
2. Определение сигнальных лимфатических узлов у больных местно-распространенным раком вульвы позволяет выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства, снизить количество послеоперационных осложнений, не влияя при этом на радикальность лечения и отдаленные результаты.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

По теме диссертации подано заявление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение: «Способ определения показаний к лимфодиссекции у больных раком вульвы» (приоритетная справка № 2018139059). Опубликовано 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК.

### **Внедрение результатов**

Работа выполнена в отделениях онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ГБУЗ «Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического)». Практические рекомендации внедрены в лечебную работу в обоих вышеуказанных учреждениях. Основные положения диссертации используются в учебной работе кафедры онкологии ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Личное участие автора**

Автор участвовал во всех этапах проведения исследования: лично провел анализ отечественной и зарубежной литературы, проанализировал и систематизировал данные первичной медицинской документации, провел статистическую обработку базы данных. Представленные в диссертационной работе клинические данные получены и проанализированы автором самостоятельно. Диссертантом лично выполнено большинство операций. Практические рекомендации также сформулированы автором самостоятельно.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – «онкология».



**Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа представлена на 177 страницах. Состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 200 источников, состоящих из 196 зарубежных и 4 отечественных изданий. Диссертация содержит 43 таблицы и 26 рисунков.

## ГЛАВА I: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Тенденции заболеваемости раком вульвы

Рак вульвы является одной из редких опухолей органов женской репродуктивной системы и составляет 5% в структуре онкогинекологической заболеваемости. Ежегодно в мире заболевает 27 000 женщин. В Великобритании в 2011 году зарегистрировано 1 203 случая заболевания, что составило 0,7% от общего числа впервые выявленных злокачественных опухолей и 5-6% среди гинекологических раков. В США в 2016 году заболеваемость составила 5 950, причём 1 110 женщин погибли от этого недуга. В Азии рак вульвы выявляется с частотой 0,3 на 100 000, а в Северной Америке и Европе 1,6 на 100 000. Данная вариабельность, вероятно, связана с разницей в превалировании ВПЧ инфекции и других этиологических факторов. Начиная с 1975 года по вторую половину 80-х годов отмечалось небольшое снижение заболеваемости на 9%, которое затем с середины 90-х годов сменилось 25% ростом. В большинстве своем это связано с увеличением заболеваемости среди женщин молодого возраста, которая за последние 30 лет удвоилась. Число женщин до 50 лет, страдающих раком вульвы, увеличилось с 6% в 1975 году до 13% в 2005 году. 5-летняя выживаемость составляет 86% для локализованных форм (I-II стадии), 57% для регионарного и местнораспространенного рака (III-IVA) и 17% для пациентов с отдаленными метастазами. В России в 2017 году зарегистрировано 2 019 новых случаев рака вульвы. Традиционно самая высокая заболеваемость отмечается в Центральном федеральном округе (N=600), что соответствует 2,83 на 100 000 населения, наименьшая – в Северо-Кавказском федеральном округе (N=61). «Грубый» показатель заболеваемости составил 2,56 на 100 000 населения по всей территории РФ. Для сравнения в 2015 году количество новых случаев составило 1 860 для России в целом, что эквивалентно 2,37 на 100 000 населения.

При этом возраст заболевших продолжает смещаться в сторону увеличения. По данным А.Д. Каприна в 2017 году пик заболеваемости

приходился на 75–79 лет (11,13 на 100 000), что в первую очередь связано с увеличением продолжительности жизни, однако продолжают регистрироваться факты заболевания и в более молодом возрасте. Так в группе от 20 до 34 лет выявлено 18 случаев РВ [3].

## **1.2. Клинико-морфологические особенности рака вульвы**

Гистологически рак вульвы может быть классифицирован следующим образом:

1. Эпителиальные опухоли вульвы
  - 1.1. Плоскоклеточный рак
  - 1.2. Аденокарцинома, включая болезнь Педжета
  - 1.3. Базальноклеточная карцинома
  - 1.4. Карцинома Меркеля
2. Неэпителиальные опухоли
  - 2.1. Саркома
  - 2.2. Меланома

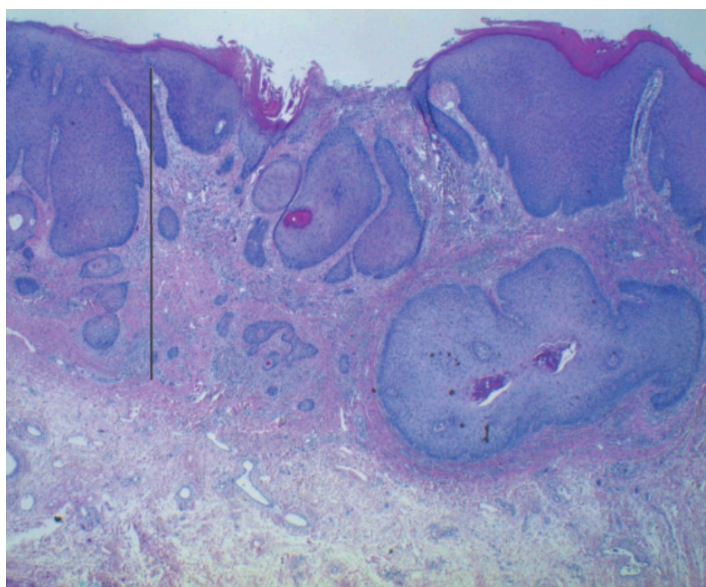
### **1.2.1. Плоскоклеточный рак вульвы**

Плоскоклеточный рак составляет около 90% всех злокачественных опухолей вульвы [135]. Карцинома вульвы чаще всего встречается у женщин в постменопаузе. Факторы риска заболевания раком вульвы включают курение сигарет, дистрофические изменения вульвы, наличие предраковых процессов, таких как интраэпителиальная неоплазия вульвы или шейки матки, вирус папилломы человека, синдромы иммунодефицита, наличие плоскоклеточного рака в анамнезе.

В патогенезе плоскоклеточного рака выделяют 2 пути: вирус папилломы человека (ВПЧ) – зависимый и ВПЧ – независимый. Среди морфологических вариантов описаны ороговевающий, базалоидный, веррукозный. Базалоидный

и веррукозный типы составляют треть случаев, преимущественно встречаются у молодых женщин и часто коррелируют с обнаружением ДНК ВПЧ. При этом ороговевающие формы возникают на фоне хронических дерматозов, таких как склероатрофический лишай, не ассоциированы с ВПЧ и более характерны для женщин пожилого возраста. Hampl et al. проанализировали клинические записи пациентов, получавших лечение по поводу инвазивного рака вульвы между 1980 и 2007 годами в одном университетском центре в Германии [79]. Они обнаружили, что частота инвазивного рака вульвы удвоилась за период исследования, с увеличением числа молодых пациентов в 4 раза в результате инфекции ВПЧ. Исследование FUTURE 1 уже продемонстрировало снижение связанных с ВПЧ аногенитальных заболеваний у молодых женщин, получавших четырехвалентную вакцину против ВПЧ подтипов 6, 11, 16 и 18 [67]. Мутации TP53 встречаются в 80% плоскоклеточного рака, CDKN2A и HRAS – у ВПЧ негативного рака.

Клинически, РВ чаще всего манифестирует зудом, за которым следует появление видимого поражения в виде зоны незаживающего изъязвления. 70% рака вульвы локализуется на половых губах, 15% в области клитора и столько же в области промежности. Иногда из-за обширного распространения опухоли не удается выявить первичную локализацию [4].

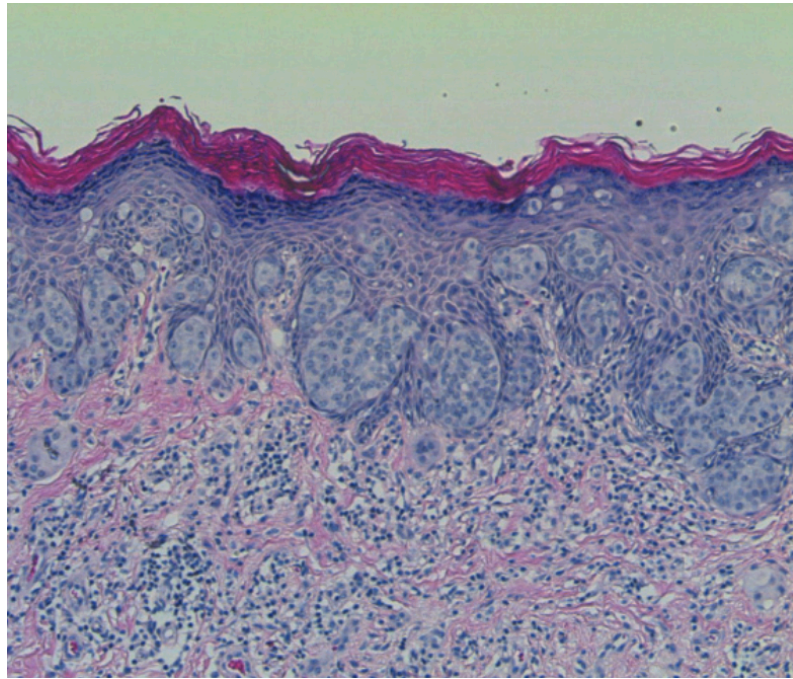


**Рисунок 3.** Инвазивный плоскоклеточный рак.

По соглашению, глубина инвазии измеряется от основания ближайших кожных сосочков до самого глубокого гнезда инвазивного рака. Толщина опухоли измеряется от поверхности кожи до самого глубокого гнезда инвазивного рака.

### 1.2.2. Болезнь Педжета

Болезнь Педжета вульвы обычно проявляется как участки лейкоплакии, смешанные с участками покраснения, обычно образующимися в результате эксфолиации из-за интенсивного зуда [119]. Не всегда удается клинически определить точную локализацию. Как следствие, для верификации могут потребоваться многократные биопсии. На основании наличия или отсутствия основной опухоли болезнь Педжета можно классифицировать как первичную болезнь Педжета вульвы (в большинстве случаев) или вторичное поражение вышележащей кожи под действием аденокарциномы нижнего слоя (примерно в 25% случаев). В случаях, когда обнаружена нижележащая аденокарцинома, она обычно возникает в структурах придатков кожи или в бартолиновых железах. В редких случаях опухоли влагалища, толстой кишки, нижних мочевых путей или шейки матки могут быть связаны с распространенным заболеванием Педжета вульвы. Первичная болезнь Педжета может проявляться очагами стромальной инвазии, и для выявления таких очагов может потребоваться значительное количество ткани. Гистологические диагностические признаки включают присутствие крупных клеток с обильной цитоплазмой, часто продуцирующих муцин. Эти опухолевые клетки могут имитировать поверхностную распространяющуюся меланому, плоскоклеточный рак *in situ* (болезнь Боуэна) и гистиоцитоз клеток Лангерганса. Иммуногистохимическое исследование с цитокератином 7 и цитокератином 20 значительно облегчает определение этих клеток в небольших фрагментах ткани.



**Рисунок 4.** Болезнь Педжета вульвы. Показаны гнезда опухолевых клеток в эпидермисе, состоящих из железистых клеток, некоторые с внутриклеточным муцином (Н & Е, 10Х).

Поскольку болезнь Педжета без основной аденокарциномы, по-видимому, представляет собой интраэпителиальную неоплазию, широкое иссечение которой является адекватным лечением.

### **1.2.3. Базальноклеточная карцинома**

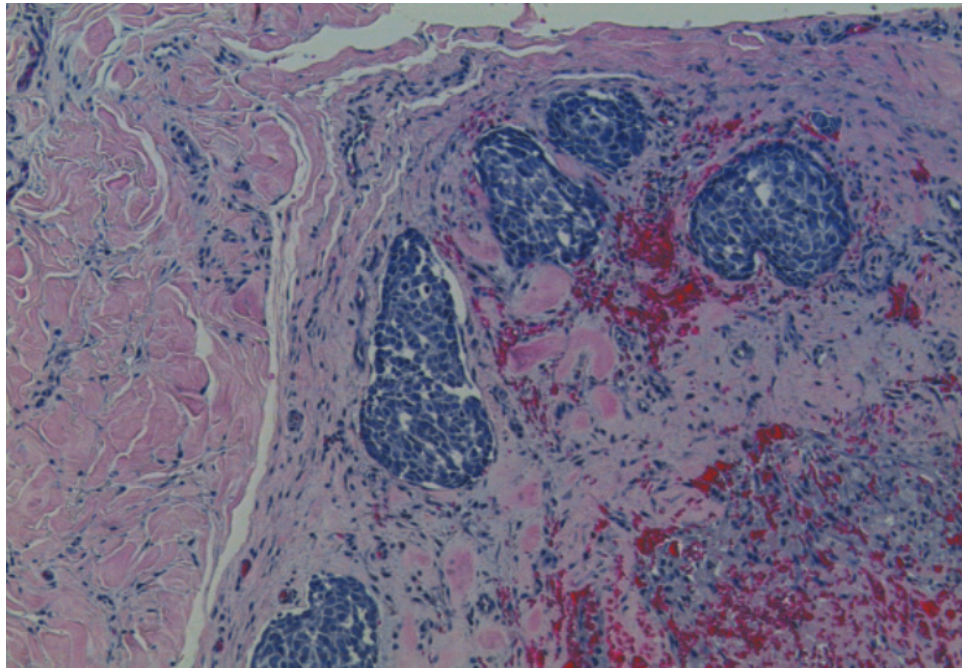
Базальноклеточная карцинома – это опухоль, которая чаще всего поражает кожу, подверженную воздействию солнца, например, лицо и руки. На вульве опухоль чаще всего встречается на больших половых губах. Поражение чаще всего проявляется зудом или уплотнением [98]. Гистологически опухоль похожа на базальноклеточный рак, который встречается в других частях тела, проявляясь узловыми, поверхностными, мультифокальными, кистозными и инфильтративными формами роста. Опухоли имеют тенденцию проявлять локальную инвазию без вовлечения лимфатических узлов. Лечение в объеме широкого иссечения считается адекватным. Учитывая относительно

доброкачественное течение и низкий потенциал метастазирования выполнение лимфодиссекции не обязательно.

#### **1.2.4. Карцинома Меркеля**

Клеточная карцинома Меркеля, также известная как первичная кожная нейроэндокринная карцинома, встречается крайне редко. Первый случай заболевания вульвы был описан Bottles et al. в 1984 г. [32], и с тех пор зарегистрировано лишь несколько случаев. Эти опухоли в основном наблюдаются в кавказской популяции. Вовлечение малых половых губ является типичным, и поражение часто представляет собой быстрорастущий красновато-фиолетовый подкожный узелок. Гистологически определяются характерные клетки нейроэндокринного типа со скудной цитоплазмой и пунктирным хроматином, растущим в гнездах и шнурах инфильтрирующих опухолевых клеток с высокой митотической активностью, некрозом и апоптозом. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют цитокератин 20 и маркеры нейроэндокринной дифференцировки: синаптофизин и хромогранин. Дифференцировать опухоль Меркеля следует с мелкоклеточным раком, обычно метастазирующим из опухоли легкого или шейки матки.





**Рисунок 5.** Карцинома Меркеля.

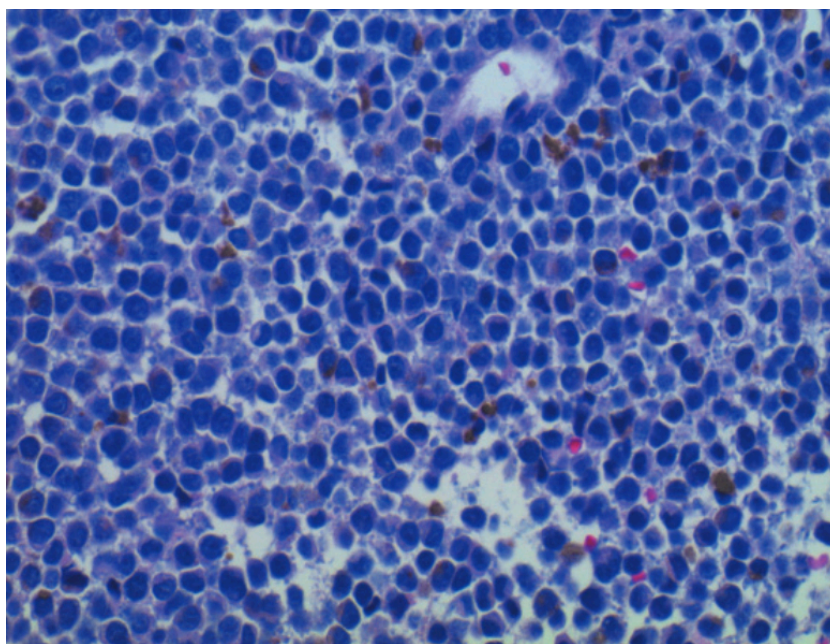
### **1.2.5. Меланома вульвы**

Злокачественная меланома является вторым наиболее распространенным онкологическим заболеванием вульвы. Имеет плохой прогноз с общей 5-летней выживаемостью от 25% до 60%. Клинически опухоль чаще всего пигментирована и приподнята над поверхностью кожи, может быть изъязвлена и легко кровоточить. Значительная часть пациентов жалуется на боли в паховых областях, вызванные метастазами в лимфоузлах. Стадирование меланомы вульвы проводится в зависимости от глубины инвазии. Гистологические находки сходны с их кожными аналогами с поверхностным распространением.

Активация мутаций V600E или V600K в гене BRAF зарегистрирована почти в 2/3 случаев меланомы, возникающей на коже, подверженной воздействию солнца, но эти мутации не обнаружены в меланоме вульвы. Это позволяет предположить, что биология этих опухолей отличается от их кожных аналогов [140]. Толщина опухоли, глубина инвазии, наличие или отсутствие поверхностных изъязвлений, митотическая активность и инфильтрирующие



опухоль лимфоциты являются важными гистологическими параметрами, которые должны отражаться в каждом заключении. Основной способ лечения – широкое иссечение опухоли с определением СЛУ. Прогноз меланомы вульвы сильно зависит от стадии. Более раннее обнаружение и удаление дают наилучшие шансы на излечение. Поэтому некоторые авторы рекомендуют удалять любые пигментированные образования вульвы с их гистологическим исследованием.



**Рисунок 6.** Злокачественная меланома вульвы.

### **1.2.6. Саркома вульвы**

Саркомы вульвы встречаются крайне редко. Обзор Aartsen et al. показал, что наиболее часто диагностируется лейомиосаркома [5]. Лейомиосаркома состоит из веретенообразных клеток с удлинёнными ядрами, грубым хроматином и эозинофильной цитоплазмой. Опухолевые клетки расположены в пучках, аналогично таковым при локализации в мягких тканях или матке. Дифференцировать лейомиому от лейомиосаркомы низкой степени злокачественности может быть непросто: в литературе не описано достоверных критериев для дифдиагностики. Среди прочих, но несколько реже встречаются

эпителиоидная саркома, дерматофибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома и хондросаркома. Эпителиоидная саркома заслуживает отдельного внимания из-за ее чрезвычайно агрессивного клинического течения. Диагностика обязательно должна быть дополнена иммуногистохимическим исследованием. Эта опухоль наблюдается в относительно молодой возрастной группе (30-50 лет) и отличается стремительным ростом. При гистологическом исследовании определяются узелки полигональных и эпителиоидных клеток с плотной эозинофильной цитоплазмой, разделенной тонкими волокнистыми перегородками. Опухолевые клетки имеют увеличенные ядра с везикулярным хроматином, могут локально экспрессировать CD34. В последнее время одним из самых ценных диагностических тестов является потеря экспрессии белка INI-1. Лечение хирургическое и заключается в широком иссечении опухоли с отступом не менее одного сантиметра от границы здоровых тканей.

### **1.2.7. Стадирование**

Основным фактором при планировании лечения является стадия заболевания. Первая классификация была разработана в 1932 году и с тех пор неоднократно менялась. В 1958 году французский онколог Денуа предложил использовать стадирование рака молочной железы по системе TNM. Позднее классификация была усовершенствована Международным раковым союзом, а также были разработаны классификации для основных локализаций злокачественных новообразований. Для рака вульвы стадирование FIGO применяется с 1988 года. При анализе литературных данных следует не забывать об изменениях, которые претерпевало каждое последующее издание. Например, в 1994 году первая стадия рака вульвы была разделена на подгруппы, так как исследования показали низкий риск метастатического поражения лимфоузлов при инвазии опухоли менее 1 мм [75]. При этом в последующие годы многие авторы продолжали использовать прежнюю систему. В 2009 году стадирование FIGO и классификация TNM были снова переработаны. Доказано

значительное влияние количества пораженных лимфоузлов на прогноз заболевания. В 1991 году по результатам исследования GOG (Gynecologic Oncology Group) 5-летняя выживаемость составила более 90% при отсутствии метастазов в паховых лимфоузлах, 75% - при 1-2 пораженных лимфоузлах, 36% - при 3-4 пораженных лимфоузлах, 24% - при 5-6 пораженных лимфоузлах и 0% при 7 и более [87]. В 1991 году Origo<sup>ni</sup> первым сообщил о влиянии размера метастатически измененных лимфатических узлов на выживаемость. 5-летняя выживаемость составила 90,0% у пациентов с метастазами <5 мм, 41,6% – с метастазами от 5 до 15 мм, 20% – с метастазами >15 мм. Также на выживаемость повлияло экстракапсулярное распространение опухоли (85,7% против 25%) [138]. Данные были подтверждены рядом других авторов [139], что привело к включению количества и размера лимфатических узлов в последнюю классификацию.

На сегодняшний день действует классификация рака вульвы восьмого пересмотра. На первый взгляд она может показаться несколько усложненной, но такое подробное деление основано на эпидемиологических исследованиях.

**Таблица 1.** Классификация рака вульвы по системе TNM 8-го пересмотра.

I – 19,9%		
IA	T1a N0 M0	Опухоль менее 2 см, ограничена вульвой и/или промежностью. Инвазия стромы 1,0 мм или менее.
IB	T1b N0 M0	Опухоль более 2 см или любого размера с инвазией более 1,0 мм, ограничена вульвой и/или промежностью.
II – 32,4%		
II	T2 N0 M0	Опухоль любого размера, распространяющаяся на анус, нижнюю треть уретры, влагалища.

III – 35,8%		
IIIA	T1-2 N1 M0	Метастазы в 1-2 регионарных лимфоузлах менее 5мм
IIIB	T1-2 N2a- N2b M0	Метастазы в 2 и более регионарных лимфоузлах более 5мм. Метастазы в 3 и более регионарных лимфоузлах менее 5мм.
IIIC	T1-2 N2c M0	Метастазы в регионарных лимфоузлах с распространением за пределы капсулы ЛУ.
IV – 11,9%		
IV	T1-2 N3 M0	Фиксированные или изъязвленные регионарные лимфоузлы.
IVA	T3 N1-2c M0	Опухоль любого размера, распространяющаяся на верхние 2/3 влагалища, уретры, слизистую оболочку мочевого пузыря, прямой кишки, стенку таза.
IVB	T1-3 N1-2c M1	Наличие отдаленных метастазов

### 1.3. Особенности лимфооттока из наружных половых органов

Лимфатическая система организма состоит из сети лимфатических сосудов и лимфоидных органов. Основными или первичными лимфоидными органами, ответственными за образование лимфоцитов являются костный мозг и тимус. Вторичные лимфоидные органы, представленные лимфатическими узлами, миндалинами и селезенкой, создают среду, в которой лимфоциты, встречаясь с чужеродными антигенами, инициируют специфический иммунный ответ. У лимфатической системы есть три основных функции. Во-первых, она поддерживает объем мягких тканей и крови, транспортируя

излишек межклеточной жидкости в кровеносное русло, одновременно удаляя продукты катаболизма из тканей и органов. Во-вторых, это важнейшая часть иммунной системы, обеспечивающая антиген-специфический ответ. В-третьих, она обеспечивает транспортировку жира из кишечного тракта в печень.

В норме лимфатическая сеть состоит из слепо закаливающихся лимфатических капилляров, по которым лимфатическая жидкость (ЛЖ) дренируется в собирающие сосуды через так называемые преколлекторные сосуды. Собирающие сосуды имеют в своей структуре двухстворчатые клапаны, которые обеспечивают односторонний ток жидкости от периферии. На своем пути ЛЖ фильтруется в лимфатических узлах, где происходит взаимодействие антиген-антитело. Наконец, лимфа попадает в два главных протока – правый лимфатический проток и грудной проток. Под воздействием низкого давления интерстициальной жидкости лимфатические капилляры находятся в спавшемся состоянии, но с увеличением объема внеклеточной жидкости нарастающее давление приводит к пропотеванию жидкости через эндотелиальную стенку, позволяя, таким образом, лимфе попасть в капиллярное русло. Транспорт ЛЖ происходит за счет сокращения гладкой мускулатуры сосудов, скелетной мускулатуры, а также артериальной пульсации и дыхания [12, 24].

Во время эмбриогенеза лимфатические эндотелиальные клетки (ЛЭК) отпочковываются от кардинальных вен, мигрируют в окружающие ткани, где пролиферируют, образуя сначала первичные лимфатические мешки, а затем и примитивную лимфатическую сеть. Терминальные части прорастающих сосудов содержат клетки, способные реагировать на химические агенты. Сосудистый эндотелиальный фактор роста С (VEGF-C) играет роль главного раздражителя. Связываясь с третьим рецептором сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR3) хемоаттрактанты индуцируют лимфангиогенез и способствуют миграции и пролиферации ЛЭК, регулируя рост лимфатических сосудов. Позднее при развитии плода примитивная лимфатическая сеть созревает, превращаясь в иерархичную сеть капилляров и собирательных

лимфатических сосудов. Последние во время данного процесса обретают внутрипросветные клапаны и гладкомышечную оболочку, в то время как капилляры остаются пористыми, поскольку они имеют прерывистую базальную мембрану и не покрыты гладкомышечными клетками. Подобное развитие напрямую контролируется VEGF-C/VEGFR3 сигнальным путем [12, 24, 141].

Лимфатический дренаж наружных половых органов начинается с мельчайших сосочков, которые объединяются в многослойную сеть мелких сосудов. Эти мелкие сосуды расположены в малых половых губах, крайней плоти клитора, слизистой оболочке влагалища до уровня кольца девственной плевы. Отток от них идет в сторону передней части малых половых губ, где мелкие сосуды соединяются в 3-4 крупных и направляются в обход клитора к лобковому возвышению. С ними анастомозируют сосуды крайней плоти. Аналогично сосуды от больших половых губ идут кпереди до верхней части вульвы и лобка, где сливаются с другими, отводящими лимфу от крайней плоти и малых половых губ. Эти лимфатические сосуды резко меняют направление, поворачивая латерально, и заканчиваются в ипсилатеральных или контрлатеральных бедренных лимфоузлах, точнее в их медиальных верхних квадрантах.

Лимфатические узлы на бедре образуют три группы, из которых две (*nodi lymphatici inguinales* и *subinguinales superficiales*) лежат в поверхностных слоях, на широкой фасции (число их в среднем равно 12-16), третья – *nodi lymphatici inguinales profundi* – глубже, под поверхностным листком широкой фасции (в количестве 3-4).

Поверхностные паховые лимфоузлы располагаются параллельно паховой связке и принимают в себя поверхностные лимфатические сосуды, идущие от кожи передней брюшной стенки (книзу от пупка), ягодичной области, промежности, области заднего прохода и наружных половых органов.

Глубокие паховые лимфоузлы сопровождают бедренную вену, причем самый крупный из них, известный под названием узла Розенмюллера-

Пирогова-Клоке, достигает бедренного кольца. Эти узлы принимают в себя сосуды от глубоких слоев нижней конечности и поверхностных узлов, а отводящие пути их направляются в подвздошные узлы, располагающиеся по ходу наружных подвздошных сосудов.

## **1.4. Лечение рака вульвы**

### **1.4.1. Эволюция подходов к лечению рака вульвы**

В начале XX века большинство пациентов с установленным диагнозом рака вульвы погибали. Выживаемость после хирургического иссечения опухоли составляла менее 25%. Первые попытки увеличить продолжительность жизни за счет более радикальной операции были предприняты Basset в 1912 году [20]. Предложенная им методика включала в себя удаление вульвы, паховых и тазовых лимфатических узлов и позволила увеличить 5-летнюю выживаемость до 74%. После публикации результатов данная операция стала стандартом лечения злокачественных опухолей вульвы и выполнялась повсеместно, независимо от размера опухоли и ее локализации. Однако подобные операции часто сопровождались осложнениями в виде лимфостаза и несостоятельности швов послеоперационной раны.

В 1940 году Fred Taussing предложил менее радикальное лечение рака вульвы. Сначала он выполнял одноблочное удаление вульвы и паховых лимфатических узлов. Позднее усовершенствовал методику для женщин с небольшими новообразованиями - операция выполнялась из трех разрезов с целью уменьшения послеоперационных осложнений. Тем не менее данная техника получила широкое распространение только в 1981 году после публикации Nacker результатов 100 наблюдений. Он использовал технику Taussing при раке вульвы I стадии и достиг 5-летней выживаемости в 97% [76].

В 1986 году Я.В. Бохман предложил выполнение модифицированной двухбригадной расширенной вульвэктомии с пахово-бедренной лимфаденэктомией, которая, в отличие от традиционно выполнявшейся операции Дюкена, позволила значительно снизить число осложнений без ущерба для радикальности хирургического вмешательства. Но даже тогда частота осложнений оставалась достаточно высокой. Лимфостаз, длительная лимфорея, несостоятельность операционной раны приводили к увеличению продолжительности послеоперационного и восстановительного периода, а также к снижению качества жизни пациентов, которое в равной мере анализируется при оценке исхода заболевания. Это закономерно привело к поиску и выделению группы больных, которым возможно было бы выполнить менее травматичные операции. При этом риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов на момент постановки диагноза, а также вероятность рецидивирования должны были быть минимальными. Так появилось понятие микроинвазивного рака.

#### **1.4.2. Адьювантное лечение. Возможности лучевой терапии**

Лучевая терапия (ЛТ) представляет собой наиболее важный метод адьювантного лечения рака вульвы. За последние десятилетия мы добились значительных улучшений. Этому способствовало введение компьютерной томографии в протокол разметки для более точного определения полей облучения, появлению новых методов облучения – лучевая терапия с модуляцией интенсивности привела к лучшему сохранению смежных структур, таких как мочевого пузыря и прямая кишка [95, 130]. Veriwal et al. сообщили о полной ремиссии в 74% и частичном ответе в 64% для пациентов с местнораспространенным раком вульвы, получавшие подобное лечение [22]. Однако из-за отсутствия крупных исследований использование данного метода не было стандартизировано.



Независимо от способа облучения, общая цель адъювантной ЛТ заключается в предотвращении рецидивов. В большинстве случаев лучевая терапия на область вульвы назначается, когда нет возможности выполнить оптимальную операцию [64].

На сегодняшний день сформировалось устойчивое представление о минимальном отступе от края резекции при выполнении операций на вульве, которое основано на серии работ Chan et al. Авторы обнаружили, что край резекции  $<8$  мм независимо связан с более высоким риском рецидива заболевания [39]. С другой стороны, в операционной точно отмерить 10 мм от границы опухоли не всегда представляется возможным. De Hullu et al. показали, что попытки ограничиться одним сантиметром здоровой ткани вели к неадекватной оценке расстояния ( $<8$  мм) в 50% случаев, что в свою очередь способствовало увеличению числа рецидивов. На основании полученных данных авторы рекомендовали удвоить стандартный отступ от края опухоли [53]. Учитывая вышеуказанные результаты, кажется вполне логичным рекомендовать послеоперационную лучевую терапию в случаях недостаточно широкого иссечения опухоли.

Проведение лучевой терапии на область регионарных лимфатических узлов способно улучшить прогноз в группах высокого риска, учитывая, что метастазы в ЛУ являются основным прогностическим фактором. Пятилетняя выживаемость пациентов без метастазов в паховых лимфатических узлах составляет 70–93%, при этом снижаясь до 25–41% у пациентов с метастазами [198]. Первичное облучение паховых областей без предшествующей операции в настоящее время не может быть рекомендовано ввиду неблагоприятного прогноза, который подтверждается рядом работ. В частности, исследование GOG, сравнивающее пахово-бедренную лимфаденэктомию с или без адъювантной лучевой терапией с самостоятельным лучевым лечением, было прекращено досрочно после промежуточного анализа. Рецидивы в ЛУ выявлены у 5 (18,5%) из 27 пациентов в группе с первичным облучением при отсутствии рецидивов в группе лимфаденэктомии ( $p = 0,02$ ) [106]. При этом не

существует достоверных критериев у больных с ранней стадией РВ, подвергшихся процедуре определения сигнальных лимфатических узлов, позволяющих отказаться от дальнейшей лимфодиссекции, которая в данном случае является единственно верной тактикой.

Преимущество адъювантной лучевой терапии было доказано еще 40 лет назад [59]. Экстракапсулярное распространение, наличие более одного пораженного ЛУ, большой размер метастаза – известные факторы неблагоприятного прогноза. В соответствии с практикой в настоящее время, если имеется хотя бы один из вышеперечисленных факторов, пациенту предлагается лучевая терапия. При этом выгоду от подобной тактики получают лишь пациенты с двумя и более вторично измененными ЛУ.

Показания для лучевой терапии на область тазовых лимфатических узлов также во многом определяет статус паховых ЛУ. Вероятность обнаружить метастазы в забрюшинных ЛУ при интактных паховых ЛУ весьма маловероятна.

С другой стороны, риск метастазирования в тазовые лимфоузлы увеличивается до 20-30% в случае вторичного поражения лимфатических узлов пахово-бедренного коллектора [49]. Рандомизированное исследование GOG-37, оценивающее общую выживаемость больных с метастазами в тазовых ЛУ, продемонстрировало явное преимущество лучевой терапии над хирургическим лечением. После вульвэктомии с двухсторонней пахово-бедренной лимфодиссекцией пациенты (N=114) случайным образом распределялись на две группы: облучение на область малого таза (45-50 Гр) и тазовая лимфодиссекция. Двухлетняя выживаемость оказалась выше в первой группе и составила 68% против 54% во второй группе ( $p = 0,03$ ). Основной причиной критики в адрес исследования послужило отсутствие лучевой терапии в группе хирургического лечения, несмотря на наличие метастазов в ЛУ, что закономерно привело к более частому рецидивированию и ухудшило общий прогноз. Тем не менее, исследование GOG-37 – единственное проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности

тазовой лимфодиссекции при раке вульвы. Klemm et al. в похожем исследовании продемонстрировали, что только у 2 из 12 пациентов с метастазами в паховых лимфоузлах имелись метастазы в тазовых лимфоузлах. Авторы предположили, что в данной группе пациентов целесообразно для планирования облучения предварительно выполнять тазовую лимфодиссекцию [106]. Однако, следует с осторожностью относиться к полученным результатам в виду незначительного количества включенных пациентов.

### **1.4.3. Органосохранное лечение рака вульвы**

Первоначально органосохраняющие подходы использовались в лечении больных раком шейки, раком тела матки, а в последнее время и раком яичников. В ряде клиник мира и в отдельных научно-исследовательских институтах России накоплен достаточно большой материал, обосновывающий с научных позиций возможности проведения органосохраняющего лечения. Исходя из того, что патогенез вышеназванных опухолей отличен от такового при раке вульвы, а также в связи с существующими различиями в течении опухолевого процесса при этих видах новообразований, автоматически переносить наши знания о возможностях применения сохраняющих методик при других видах опухолей на рак вульвы нельзя. Этим обосновывается необходимость в определении критериев минимального или раннего рака вульвы.

Понятие «ранний рак вульвы» одним из первых попытался выделить Hacker N. К данной категории автор относил опухоли T1-T2 стадий, то есть новообразования любого размера без перехода на уретру, анус или влагалище. Автор пришел к заключению, что широкого иссечения достаточно при размере опухоли до 2 см, а паховую лимфодиссекцию необходимо выполнять при инвазии более 1 мм [77].

К органосохраняющим операциям при РВ можно отнести широкое иссечение или гемивульвэктомия. Дальнейшее совершенствование технологии лечения РВ, позволяющее снизить число осложнений у соматически

отягощенных больных при минимальном риске рецидива заболевания, возможно лишь при условии разработки новых, научно обоснованных подходов. Таким подходом явилась разработка клинико-морфологических критериев начального рака вульвы. Выделение из разнородной группы «ранних форм» РВ понятия «минимальный рак» позволило бы унифицировать планирование щадящего и органосохраняющего лечения ранних форм РВ и повысить его безопасность и эффективность.

В литературе встречается большое количество публикаций на тему сберегающего хирургического лечения рака вульвы, однако, истинный интерес представляют лишь некоторые из них. Verman et al. в 1989 г. представили результаты хирургического лечения 50 пациентов с T1 (опухоль до 2 см) инвазивным раком вульвы. Всем пациентам выполнялось широкое иссечение опухоли с пахово-бедренной лимфодиссекцией. По результатам гистологического исследования максимальная инвазия составила 6 мм. Метастатическое поражение лимфоузлов было выявлено всего в 1 случае. У данной пациентки опухоль размером 1x1 см и инвазией 2,3 мм располагалась латерально на большой половой губе. Местный рецидив развился у 5 пациентов (10%) и был успешно излечен повторным хирургическим вмешательством на 22, 27, 62 и 74 месяцах после первой операции [23]. Следует отметить, что в 24% (N=12) инвазия составляла 1-3 мм, а в 12% (N=6) – 3-6 мм.

В ретроспективном исследовании Farias - Eisner et al. в 1994 г. на примере 74 пациентов с T1-2N0M0 сравнили эффективность радикального иссечения опухоли (N=56) и вульвэктомии (N=18). Среди пациентов с I стадией 5-летняя выживаемость существенно не отличалась в обеих группах и составила 97% в группе иссечения опухоли и 100% в группе вульвэктомии. Частота послеоперационных осложнений была ниже среди больных, подвергшихся локальному иссечению. Инфицирование, некроз, несостоятельность чаще наблюдались после более радикальной операции – 11% и 25% [59].

Аналогичные данные по выживаемости, частоте локальных рецидивов и 5-летней безрецидивной выживаемости были продемонстрированы в 2000-м году Valat et al. между 25 пациентами с локальным иссечением опухоли и 24 пациентами, которым была выполнена вульвэктомия. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 73% против 67% и 83% против 80% соответственно. Также в группе больных, где выполнялось локальное иссечение, было зарегистрировано меньшее количество послеоперационных осложнений таких как лимфедема, инфицирование и несостоятельность раны, а также формирование лимфокист [19]. De Hullu et al. в своем проспективном исследовании получили несколько иные результаты. Авторы сравнили безрецидивную выживаемость среди 2 групп больных инвазивным раком вульвы T1-2: I группа – 168 пациентов, которые подвергались вульвэктомии, II группа – 85 пациентов, которым было выполнено локальное иссечение опухоли. Частота метастазирования в паховые лимфоузлы существенно не отличалась – 30% в I группе и 37% во II группе,  $p=0,32$ . Средняя глубина инвазии составила 5 мм. Общая частота рецидивирования была 33,3% во II группе и 19,9% в I группе,  $p=0,03$ . При этом частота локальных рецидивов существенно не отличалась – 11,4% и 7,5%,  $p=0,32$ . По данным исследователей на частоту местных рецидивов существенное влияние оказывает расстояние до края резекции опухоли, вероятность таковых была выше в группе больных, где расстояние до края резекции было менее 8 мм [53]. Также не получили достоверной разницы в выживаемости и продолжительности безрецидивного периода Rutledge et al. Авторы проанализировали 179 случаев сберегающего лечения больных с T1-2 стадией (опухоль до 2 см и более, ограниченная вульвой, без перехода на влагалище, уретру, анус) пришли к заключению, что в этих группах широкое иссечение столь же эффективно, как и радикальная операция [152].

De Simone et al. опубликовали анализ результатов лечения 122 больных раком вульвы T1-2. В первой группе пациентам выполнялась вульвэктомия, во второй - широкое иссечение опухоли. Распределение по стадиям составило T1

N=61, T2 N=61. Опухоли располагались латерально с вовлечением больших и/или малых половых губ. Не было выявлено зависимости частоты и локализации рецидивов от типа операции. Локальные рецидивы составили: 13% против 8%,  $p=0,33$ , рецидивы в паховых ЛУ: 0% против 3%,  $p=0,50$ , отдаленные: 2% против 3%,  $p=1,0$ , всего: 15% против 15%,  $p=1,0$ . Осложнения развивались втрое чаще у больных, кому была выполнена вульвэктомия [58].

Tantipalakorn et al. проанализировали 121 случай хирургического лечения рака вульвы T1-2. Большинству (96%) пациентов выполнена операция в объеме локального иссечения опухоли. Рецидивы развились у 28 больных (23,1%). Не выявлено убедительной связи между глубиной инвазии и частотой рецидивирования. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость также достоверно не отличались при T1 и T2 и составили: 97% и 95%, 86% и 94% соответственно. Авторы пришли к заключению, что единственным показанием к выполнению радикальной вульвэктомии при T1-2 стадиях может являться только мультифокальный рост опухоли [171].

Термин «микроинвазивный рак вульвы» был впервые предложен Wharton и соавторами в 1974 году. Исследователи относили в эту группу опухоли диаметром до 2 см и инвазией до 5 мм. [197]. Предполагалось, что у пациентов с микроинвазивным раком возможен отказ от радикальной операции в пользу сберегающего хирургического вмешательства. Однако по данным Stehman F. et al. [165] использование данной модели вело к скорому прогрессированию рака и гибели значительного числа пациентов.

На сегодняшний день наиболее актуальным следует считать определение микроинвазивного рака вульвы, предложенное Международным обществом по исследованию заболеваний вульвы и влагалища (ISSVD). Выделяются следующие параметры микроинвазивного РВ: размер опухоли не более 2 см и инвазия до 1 мм, что соответствует стадии IA по классификации TNM 7 2009 года. В данной группе пациентов риск метастатического поражения лимфатических узлов минимален [161, 185, 195]. Несмотря на то, что в литературе встречаются публикации, свидетельствующие о возможном

вовлечении пахово-бедренных и даже тазовых лимфоузлов при наличии опухоли с минимальной инвазией (FIGO IA) сложно выделить конкретные факторы риска из-за маленького числа наблюдений [18, 84, 174].

Так Sidor et al. описали лечение пациентки, страдающей микроинвазивным раком вульвы. Опухоль 17x15 мм с инвазией 0,08 мм располагалась в 5 мм слева от клитора на малой половой губе. Больной выполнена вульвэктомия без удаления паховых лимфатических узлов. Через 21 месяц после завершения лечения выявлена опухоль в паховой области слева [161]. Donalson также описал один случай, когда метастазы в ипсилатеральных лимфатических узлах были выявлены у пациентки с инвазией опухоли 1,1 мм.

### **1.5. Факторы риска лимфогенного метастазирования рака вульвы**

В ретроспективном анализе 586 пациентов, включенных в исследования Гинекологической онкологической группы (GOG) с 1984 года, независимым фактором, влияющим на выживаемость наравне с размером опухоли, является статус регионарных лимфатических узлов [87].

Одним из основных прогностических факторов является **глубина инвазии опухоли**. Это показано в ряде работ. В частности, если критерием микроинвазивного рака считать глубину инвазии 5 мм, то вероятность метастатического поражения лимфоузлов пахово-бедренного коллектора колеблется от 1,9% по данным Musseu et al. до 6,7% по данным Я.В. Бохмана. [2]. В свою очередь Ross et al. при анализе 64 случаев лечения рака вульвы FIGO I показал, что глубина инвазии более 1,5 мм способствовала распространению опухоли, в то время как при инвазии до 1,5 мм метастазов в ЛУ выявлено не было [149].

Nacker et al. представили результаты исследования, в которое вошли 177 больных РВ. Из них 84 пациента (47,5%) имели стадию FIGO I. При инвазии опухоли менее 1 мм метастатического поражения зарегистрировано не было

(0/34). Далее данные распределились следующим образом: 1,1-2,0 мм - 10% (2/19), 2,1-3- 11,8% (2/17), 3-5 мм - 14,3% (1/7), более 5 мм - 42,9% (3/7) [75].

Iversen et al. опубликовали результаты лечения 117 больных раком вульвы I стадии. Авторы показали, что за время наблюдения (от 3 лет до 21 года) рецидивов в паховых лимфоузлах не было, лишь в группе с инвазией менее 1 мм [92]. Аналогичные результаты получены еще в ряде исследований [101, 171]. Из 30 пациентов, получивших хирургическое лечение без лимфодиссекции в исследовании Magrina et al., в одном случае развился локальный рецидив через 3,5 года и еще один рецидив через 7,5 лет с метастатическим поражением паховых, тазовых и парааортальных лимфоузлов. При этом первичная опухоль была 2x1,5 см, высокодифференцированная, располагалась слева от клитора и имела инвазию 0,1 мм [123].

В литературе описаны случаи лимфогенного метастазирования при инвазии опухоли менее 1 мм [18, 161]. Однако небольшое число наблюдений не позволяет вывести определенные закономерности.

Размер опухоли является значимым критерием при оценке частоты поражения пахово-бедренных лимфоузлов. В исследовании GOG показано, что размер опухоли и состояние регионарных лимфоузлов являются единственными независимыми прогностическими факторами [87].

Iversen et al. в своей работе проанализировал исход лечения 117 больных плоскоклеточным раком вульвы FIGO I стадии. У 53 пациентов опухоль локализовалась справа, у 59 – слева и у 5 – срединно. Всего авторами зарегистрировано 15 рецидивов, причем в данных наблюдениях размер опухоли превышал 2 см либо имелась лимфоваскулярная инвазия. Nacker et al., выделяя понятие раннего рака вульвы, относил к этой категории пациентов с размером опухоли менее 2 см. Автор пришел к заключению, что лимфодиссекцию необходимо выполнять лишь в случаях, когда диаметр опухоли превышал данное значение. Hoffman et al. проанализировал отдаленные результаты лечения 90 больных РВ FIGO I стадии. По окончании периода наблюдения рецидив в паховых областях был зарегистрирован в 17 (19%) случаях. Размер



опухоли до 2 см достоверно не ухудшал прогноз. Основным фактором, определяющим прогрессирование, оказалась инвазия опухоли [86]. Tantipalakorn et al. проанализировав 121 случай лечения рака вульвы, также пришли к выводу, что в группе пациентов с размером опухоли до 2 см риск вторичного поражения лимфоузлов минимален при условии незначительной инвазии [171]. Однако в литературе встречаются примеры, заставляющие задуматься об однозначности вышеуказанных суждений. Среди 30 пациентов, подвергшихся хирургическому лечению без лимфодиссекции, в исследовании, опубликованном Margina et al. у одной пациентки развился рецидив в паховых, тазовых и парааортальных лимфоузлах спустя 7,5 лет. Первичная опухоль имела размеры 2 x 1,5 см, высокую дифференцировку и инвазию 0,1 мм [123].

Согласно рекомендациям NCCN 1.2018 для опухолей до 2 см и инвазией  $\leq 1$  мм (IA) показано выполнение радикального локального иссечения опухоли без лимфодиссекции в виду низкого риска метастазирования. Данное утверждение находит подтверждение в ряде работ [35, 150].

Глубина инвазии и размер безусловно являются важными прогностическими факторами, но не следует забывать о локализации опухоли. Я.В. Бохман выделял опухоли с центральной локализацией в области клитора в группу с наиболее агрессивным течением, где частота и скорость метастазирования существенно выше [1]. К планированию хирургического вмешательства у данной когорты больных следует подходить особенно осторожно, так как выполнение менее радикальных операций имеет противоречивые результаты. Основным критерием можно считать расположение опухоли в 1 см от срединной линии [16].

Coleman et al. в исследовании GOG-173 проанализировали частоту поражения паховых лимфоузлов в зависимости от локализации опухоли. Для определения лимфодренажа использовался метод определения СЛУ. В случае латерального расположения опухоли (более двух сантиметров от срединной линии) частота поражения с ипсилатеральной стороны составила 17% (11/64), при этом с контрлатеральной стороны поражения ЛУ не выявлено. При

срединной локализации частота двухстороннего поражения паховых ЛУ составила 41% (43/105). Примечательно, что двухсторонний лимфатический дренаж по данным сцинтиграфии при срединной локализации зарегистрирован только в 30% случаев. Таким образом, частота контрлатерального метастазирования снижается пропорционально удалению от срединной линии [43].

Учитывая анатомические особенности лимфооттока можно предположить, что опухоли с латеральным расположением будут склонны к одностороннему поражению лимфатических узлов. Вопрос о целесообразности односторонней пахово-бедренной лимфодиссекции на стороне локализации опухоли долгое время оставался открытым. Выделение таких больных в отдельную группу требовало разработки строгих критериев отбора. В 1992 году GOG представила результаты проспективного исследования, в которое вошли 155 пациентов с опухолью до 5 мм, отсутствием лимфоваскулярной инвазии и клинического поражения лимфоузлов. За время наблюдения (5 лет) рецидивы в паховых областях зарегистрированы в 7 случаях (4,5%), 2 (1,3%) из которых в зоне предшествующей операции [165]. В работе Burke et al. прослежены результаты лечения 51 больной с T1 стадией. Всем пациенткам лимфатические узлы удалялись только с одноименной стороны. Медиана наблюдения составила 38 месяцев. Рецидив с контрлатеральной стороны зарегистрирован в одном (1,9%) наблюдении [35]. Van Der Velden при анализе 489 случаев лечения рака вульвы после хирургического лечения выявил рецидив с противоположной стороны у 19 (3,9%) пациентов, при этом при диссекции с ипсилатеральной стороны метастазов обнаружено не было. Следует отметить, что при подгрупповом анализе среди пациентов с опухолью до 2 см рецидивы в паховой области зарегистрированы лишь в 0,9% наблюдений [186]. Аналогичные результаты получены рядом других авторов. В среднем частота рецидивирования с противоположной от лимфодиссекции стороны была не более 1,5% [15, 58].

Частота поражения тазовых лимфатических узлов при отсутствии метастазов в паховых не велика. Около 30% пациентов при обращении к онкологу уже имеют вторичные изменения в регионарных лимфоузлах и только у 20% будет метастатическое поражение тазовых лимфоузлов [49, 74].

## **1.6. Определение статуса регионарных лимфатических узлов**

В виду того, что состояние лимфатических узлов является основным показателем прогноза выживаемости при раке вульвы [21, 34, 87], определение их метастатического поражения является первостепенной задачей. Рецидивы в паховых областях по сравнению с локальными имеют наихудший прогноз и в меньшей степени поддаются лечению, смертность достигает 75% [187]. Первоначально хирургическое лечение РВ сопровождалось удалением пахово-бедренных ЛУ, что неизбежно вело к послеоперационным осложнениям [66, 105]. Чаще всего после лимфодиссекции врачи сталкиваются с лимфостазом (30-70%) и несостоятельностью послеоперационной раны (20-40%) [151, 165].

По статистике только треть пациентов с начальным раком вульвы, которым показана пахово-бедренная лимфодиссекция, имеют метастазы в лимфоузлах, то есть 2/3 больных не получают выгоды от лимфодиссекции [54]. Единственный путь минимизации осложнений лежит через снижение травматичности операций [116]. Это послужило стимулом к разработке индивидуальных подходов к лечению. Для оценки распространенности опухоли в процессе эволюции диагностики применялись разнообразные методики.

### **1.6.1. Характеристика методов исследования состояния регионарных лимфатических узлов**

**Пальпация** пахово-бедренных лимфоузлов – это, пожалуй, самый простой и дешевый способ определения их статуса, однако он имеет ряд

ограничений. Метод может быть недостаточно эффективен у пациенток с ожирением, при метастазах малого диаметра, в случаях расположения лимфоузлов глубоко в жировой клетчатке. Диагностику могут затруднять рубцовые изменения тканей, развившиеся вследствие перенесенных ранее хирургических вмешательств. Частота ошибочных заключений варьируется в пределах 25% [144]. Даже у опытных онкологов при интраоперационном исследовании предсказательная ценность положительного и отрицательного тестов составляет всего 56% и 89% [17]. Аналогичные данные получены Katz et al. [100]. Iversen et al. представили результаты лечения 258 пациентов. Всем женщинам была выполнена вульвэктомия с пахово-бедренной лимфодиссекцией. В 100 случаях зарегистрированы метастазы в поверхностных и/или глубоких паховых ЛУ. При этом лишь в 64 случаях диагноз вторичного поражения был установлен клинически. Ложноположительные результаты получены в 15,5% наблюдений [93]. По данным Piura et al. гипер- и гиподиагностика при клиническом обследовании составляют 55,5% и 27,3%, а чувствительность и специфичность - 57,1% и 61,5% соответственно. В своем исследовании авторы проанализировали 50 случаев лечения, где всем больным выполнялась расширенная вульвэктомия [143]. Схожие результаты показали Singh et al. Чувствительность пальпации оказалась 35% [162]. Данные исследования показывают, что чувствительность пальпаторной оценки лимфоузлов недостаточно высока, чтобы использовать ее в рутинной практике.

**Ультразвуковое исследование** является безопасным неинвазивным методом, который широко применяется в том числе для диагностики метастатического поражения при опухолях головы, шеи, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей и других локализаций [8, 73, 194]. Точность ультразвукового исследования варьирует от 67% до 95% в зависимости от параметров диагностики (диаметр короткой оси, диаметр длинной оси, форма, васкуляризация, эхогенность) [6, 40]. Makela et al. в своем исследовании сравнили точность пальпации и УЗИ на примере 25

больных раком вульвы. Ожидаемо результаты ультразвукового исследования оказались лучше. Предсказательная ценность отрицательного теста для УЗИ составила 94% [124]. Аналогичные результаты были получены Binder et al. and Blum et al. для пациентов, страдающих меланомой вульвы [26, 29]. В одном из наиболее значимых исследований de Gregorio et al., в котором учитывались все параметры ультразвукового исследования, чувствительность и специфичность варьировали от 45% до 100% и от 58% до 96% соответственно [52]. Однако, учитывая доступность, безопасность и удобство применения данный метод повсеместно используется в клинической практике [46, 159, 177].

Пожалуй, более точные результаты должно давать сочетание УЗИ с тонкоигольной биопсией. По данным Moskovic et al. эта комбинация позволяет определить наличие метастазов в лимфатических узлах в подавляющем большинстве случаев. Ложноотрицательный результат достоверно чаще встречался в группе пациентов, где размер метастаза не превышал трех мм (2 ложных результата из 40 наблюдений) [134]. Hall et al. продолжил исследование Moskovic. В конечном итоге чувствительность дооперационной диагностики составила 93%, а специфичность – 100% [75]. Сочетание тонкоигольной биопсии с УЗИ существенно повысило диагностическую ценность последнего, однако, целый ряд ограничений наравне с недостаточной точностью не позволяют использовать результаты диагностики в качестве абсолютного критерия при решении вопроса о пахово-бедренной лимфодиссекции.

**Магнитно-резонансная томография** наряду с компьютерной томографией (КТ) в настоящее время наиболее часто используется при планировании лечения онкологических больных ввиду более высокой точности. В ретроспективном исследовании Vipat et al. 60 пациентов подверглись МРТ с целью оценки статуса регионарных лимфоузлов. Снимки оценивались двумя независимыми рентгенологами, не имеющими информации о клиническом статусе больных и интраоперационных находках. Оба специалиста выявили метастазы в 12 из 23 случаев, таким образом чувствительность составила 52%. Из 96 негативных ЛУ 14 и 11 были ошибочно

приняты за позитивные, соответственно специфичность составила 85% и 89% соответственно [27]. Singh et al. получили схожие результаты. Авторы проанализировали результаты диагностики 39 пациентов. МРТ безошибочно определила метастазы в лимфоузлах в 18 из 21 случаев и 46 из 56 лимфоузлов были правильно идентифицированы как не измененные. Чувствительность составила 85,7%, специфичность 82,1% [162]. Исследование Sohaib et al. показало высокую чувствительность – 97% для поверхностных и 100% – для глубоких паховых лимфатических узлов. При этом специфичность оказалась низкой и составила 40% и 50% соответственно [164]. Следует отметить, что в разных исследованиях применяются разные критерии вторичного поражения ЛУ: длина короткой оси, соотношение короткой оси к длинной, интенсивность сигнала и др. Kataoka et al. сравнил диагностическую ценность различных критериев. По данным автора, отношение длинной оси к короткой  $\geq 0,75$  является самым релевантным показателем вторичного поражения: чувствительность - 86,7%, специфичность 81,3%. Наличие некроза в лимфоузле показало самую высокую чувствительность – 87,5%, но самую низкую специфичность – 40,0%. Введение контраста не увеличивало точность диагностики [99].

В последнее время широкое применение в диагностике получила **позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ)**. В том числе неоднократно оценивались возможности метода для детекции метастазов в ЛУ. Selman et al. представили результаты двух проспективных исследований, в которых оценивалась эффективность ПЭТ-КТ для оценки лимфоузлов. В исследование было включено 75 пациентов. Чувствительность и специфичность составили 71% 95% CI = 50-86 и 72% 95% CI = 59-82 соответственно [160]. Аналогичные результаты получили еще ряд авторов, однако, количество наблюдений в их исследованиях не позволяют сделать однозначного заключения. Kamran et al. обследовали 20 пациентов. Из 12 позитивных ЛУ диагностированы лишь шесть, чувствительность составила 50%, специфичность - 100% [97]. Еще два небольших исследования показали

чувствительность 62% и 67%, а специфичность 89% и 95%. Оба заключили, что ПЭТ-КТ не может быть использовано для оценки лимфатических узлов [42, 57].

Всего по результатам поиска в базах данных мы нашли 9 исследований, в которых была проведена оценка информативности МРТ и УЗИ для оценки состояния региональных лимфатических узлов при раке вульвы. Результаты представлены в таблице ниже.

**Таблица 2.** Диагностические возможности методов визуализации в оценке лимфогенного метастазирования у больных раком вульвы

Метод	Исследование	Количество пациентов	Специфичность (%)	Чувствительность (%)
МРТ	Sohaib et al. 2002	22	40	97
	Hricak H. et al., 2005	42	53	75
	Kataoka et al. 2010	49	83	89.7
	Nikolaus de Gregorio 2013	107	35.5	85
УЗИ	Moskovic et al. 1999	24	83	85
	Hall et al. 2003	44	96	86
	Land et al. 2006	44	80	100
	Makela 1993	25	82	87
	Nikolaus de Gregorio 2013	107	76,3	91.3
	Abang Mohammed 2000	20	88	83

Исследования по данной теме [6, 68, 78, 90, 110, 134, 146, 164].

По данным Kataoka et al. [99] размер поражения вульвы и метастазирование в лимфатические узлы был точно определен на МРТ у 83% пациентов. Диагностика метастазирования в ЛУ при этом показала специфичность 89,7%.

В ретроспективном исследовании Sohaib et al. [164] МРТ использовалась для оценки первичной опухоли и пахово-бедренных лимфатических узлов у 22

пациентов. При использовании диаметра короткой оси 1 см для выявления поверхностных паховых лимфатических узлов, подозрительных на рак, чувствительность МРТ составила 40%, а специфичность – 97%.

При сравнении исследований, в которых оценивались чувствительность и специфичность МРТ и УЗИ для оценки узлового метастазирования, ультразвуковое исследование оказалась наиболее надежным методом, со специфичностью от 82% до 100% и чувствительностью от 76,3% до 93%.

Чувствительность МРТ в анализируемых исследованиях варьировалась от 35.5% до 83%, а специфичность - от 75% до 97%. В настоящем исследовании чувствительность МРТ составила 65%, а специфичность метода – 89%.

Главным недостатком УЗИ и МРТ являлось то, что дифференцировка метастатически пораженных лимфоузлов с помощью данных методов исследования зачастую представляла некоторые сложности. Разрешение МРТ слишком низкое, чтобы обнаружить заболевание в лимфатических узлах диаметром менее 1 см, и магнитно-резонансная томография до сих пор не могла точно охарактеризовать ткань лимфатических узлов. Поэтому при диаметре <1,0 см разница в размерах лимфоузлов с обеих сторон так же не является надежным критерием. Достаточно низкая чувствительность объясняется тем, что используемый критерий размера не является специфичным; нередко встречаются микрометастазы, при которых размер лимфоузла остается нормальным, кроме того, увеличение лимфоузлов может носить реактивный характер.

Результаты исследования продемонстрировали, что для оценки распространенности опухолевого процесса УЗИ имеет недостаточно высокую информативность. Причем комбинированный метод может правильно оценить статус регионарных ЛУ во многих случаях. Так, чувствительность и специфичность УЗИ составили 80,0% и 87,9% соответственно. Применение МРТ в некоторых случаях повысило информативность диагностики. Чувствительность и специфичность МРТ составили 65,0% и 89,0% соответственно.



## **1.7. Определение сигнальных лимфатических узлов**

Суть метода определения сигнального лимфатического узла (СЛУ) заключается в идентификации первого лимфатического узла на пути лимфооттока от опухоли с определением в нем опухолевых клеток. При этом возможно как изолированное использование веществ для идентификации СЛУ, так и их комбинация.

### **1.7.1. Характеристика индикаторов для определения сигнальных лимфатических узлов**

Для оптимальной детекции СЛУ идеальный индикатор должен соответствовать следующим критериям [45, 156]:

- Легко вводится,
- Экономически выгоден,
- Без труда проникает в лимфатическую сеть и транспортируется в лимфатические узлы. При этом имеет минимальную абсорбцию в вены и капилляры,
- Задерживается в целевом ЛУ достаточно долго, чтобы его обнаружить. При этом имеет минимальный потенциал к дальнейшему распространению по лимфатической сети, что предотвращает накопление в ЛУ второго эшелона,
- Скопление индикатора легко определить на фоне окружающих тканей,
- Не создает высокого риска для здоровья пациента.

Одним из факторов, влияющим на транспорт индикатора, является размер частиц, имеющий второе название «гидродинамический диаметр». Он

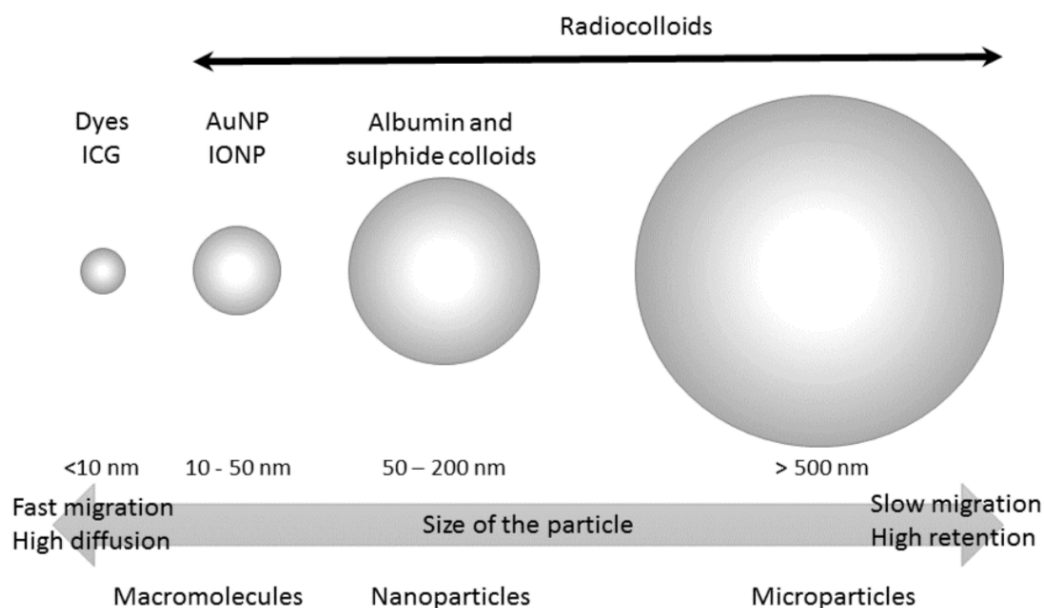
влияет на захват красителя лимфатическими каналами, скорость транспорта к целевому ЛУ и время нахождения в данном лимфоузле. Чем меньше диаметр, тем быстрее он достигает СЛУ. В то же время сокращаются временные рамки для детекции, поскольку частицы столь же быстро мигрируют в лимфатические узлы второго эшелона. Индикаторы с частицами маленького размера (менее 5-10 нм) могут пропитываться через стенку сосуда [45]. Этот феномен получил название «Swollen lymphatics». Примерно 40% ложных результатов при определении сигнальных узлов у больных раком тела матки приходится именно на этот феномен. Например, краситель ICG является альбумин-стабилизированным соединением. Под действием онкотического давления стимулируется приток межклеточной жидкости в лимфатические каналы, в результате чего последние выглядят расширенными. Локализованное скопление красителя можно легко перепутать с сигнальным узлом. Закономерно, что в морфологическом заключении лимфоидной ткани не оказывается вовсе.

Избежать этого можно, соблюдая несколько простых правил:

- помнить о данном феномене и быть более внимательными;
- обращать внимание на форму предполагаемого СЛУ: лимфоузлы будут более округлыми, а смена черно-белого изображения (SPY mode) на цветное (Color Segmented Mode) также добавит ясности;
- пальпация удаленного СЛУ,
- срочное гистологическое исследование.

Индикаторы с частицами среднего размера (50-200 нм) медленнее достигают ЛУ, но имеют более длительную экспозицию для детекции. При таком диаметре существует определенный риск того, что индикатор не сможет проникнуть далее места введения, либо обойдет лимфатический узел в случае наличия в нем метастазов.

Микрочастицы размером более 500 нм мигрируют в ЛУ путем фагоцитоза через макрофаги и дендритные клетки [45].



**Рисунок 7.** Влияние размера частиц индикатора на транспорт в лимфатические узлы. ICG = индоцианин зеленый, AuNP = наночастицы золота, IONP = оксид железа [45].

Ввиду того, что индикаторы имеют значительные различия в реабсорбции, накоплении и выведении, хирург должен хорошо разбираться в используемых красителях. Характеристика основных типов представлена в таблице ниже.

**Таблица 3.** Характеристика основных типов красителей. +++ = отлично, ++ = хорошо, + = допустимо, ++\* = требуются дополнительные клинические исследования.

	Голубые	Изотопы	Флюоресцирующие	Гибридные
Доступность	+++	+	++	+
Стоимость (экономия)	+++	+	++	+

	Голубые	Изотопы	Флюоресцирующие	Гибридные
<b>Время введения</b>	++	+	+++	++
<b>Безопасность для пациента</b>	++	+	+++	+
<b>Безопасность для персонала</b>	+++	+	+++	+
<b>Необходимость преоперационной визуализации</b>	Нет	да	нет	да
<b>Необходимость в специальном оборудовании</b>	Нет	да	да	да
<b>Легкость определения</b>	++	+	+++	+++
<b>Эффективность</b>	+	+++	++ *	++ *

**Технеций.** Тс-99m – метастабильный изомер, был выделен в 1938 году Segre и Seaborg и сразу же стал наиболее используемым радиоизотопом, применяемым при различных диагностических процедурах [158]. Получают Тс-99m путём бета-распада молибдена-99. Первый генератор для технеция создан в 1958 году. В нашей стране, а точнее в СССР, промышленное производство начинается с 1985 года, а по состоянию на 2017 год в России синтезируется 10% мирового объема изотопа. Период полураспада составляет всего 6 часов, полная элиминация происходит за 24 часа. Столь быстрое выведение делает его относительно безопасным для медицинского персонала. После введения Тс-99m по лимфатическим сосудам попадает в сигнальные лимфатические узлы,

где и остаётся до самого распада. Сигнал от таких лимфоузлов регистрируется при помощи гамма-детектора, различные модификации которых доступны как для лапароскопического, так и для лапаротомного доступа. Так как  $Tc-99m$  не окрашивает лимфатические узлы визуализация невозможна. Определение локализации происходит посредством аудиометрического сигнала. Сцинтиграфия, выполненная после введения изотопа, позволяет определить количество и локализацию сигнальных лимфоузлов. Как альтернатива сцинтиграфии может использоваться ПЭТ-КТ. Компьютерная томография позволяет при этом более точно определить локализацию ЛУ [60]. Однако существуют противоречивые данные относительно специфичности последней методики.

**Красители.** Красители были первыми индикаторами, которые стали использоваться для определения СЛУ. Они не дороги, не требуют специальных условий хранения и безопасны для медицинского персонала. Имеют маленький размер частиц, низкий молекулярный вес, что способствует быстрой транспортировке к ЛУ, но также быстрому выведению. В связи с этим инъекция красителя производится в операционной сразу после введения пациента в наркоз. Короткое временное окно может оказаться проблемой у пациентов с ожирением, когда лимфоузлы расположены глубоко в жировой клетчатке, что требует от врача хороших хирургических навыков [155].

Эта группа включает в себя метиленовый синий, изосульфан синий, синий патентованный V (E131), индигокармин.

**Изосульфан синий**, он же **лимфазурин** был впервые использован в 1992 году Morton и его коллегами во время первых исследований концепции сигнальных лимфатических узлов [129]. Представляет собой зеленоватую гигроскопическую пудру, которая растворяется с применением стерильной воды до 1% раствора. На сегодняшний день является одним из самых часто используемых индикаторов. После введения изосульфан связывается с белками лимфатической жидкости (в основном с альбумином) и быстро абсорбируется лимфатическими узлами. Окрашенные ЛУ на непродолжительное время

становятся хорошо видны на фоне окружающих тканей. Изосульфан синий – краситель на основе трифенилметана, член семейства красителей розанилина, которые широко используются в промышленных целях для окрашивания текстиля, косметики и бумаги. Таким образом, пациенты сталкиваются с ними в обычной жизни, что может вызывать сенсibilизацию. Умеренные и тяжелые аллергические реакции зарегистрированы в 2% наблюдений. Они варьировались от крапивницы до анафилактического шока. Примерно половина случаев анафилактического шока требовала неотложной помощи в условиях реанимации. Предоперационная профилактика глюкокортикоидами, димедролом и фамотидином по статистике снижает тяжесть аллергических реакций, но не уменьшает их частоту [25, 102, 175].

**Синий патентованный V** является изомером изосульфана синего с аналогичными лимфотропными свойствами. Препарат широко используется в Европе. Также применяется в качестве пищевого красителя (E131), аналогичным образом, как и изосульфан, может вызывать сенсibilизацию. Легкие аллергические реакции описаны в 0,9% случаев после внутривенного введения, тяжелые – в 0,07% [25]. Индикатор не обладает мутагенным действием, способностью влиять на ДНК клеток или оказывать иную токсичность, но при длительном воздействии снижает концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и гематокрит [13]. Оба красителя могут провоцировать ложноотрицательные результаты пульсоксиметрии за счет поглощения световых волн длиной 660–940 нм. При использовании в значительных концентрациях лицо и шея пациента синеют, а моча приобретает голубую окраску на несколько дней. Описаны случаи транзиторной метгемоглобинемии [109].

Ввиду того, что изосульфан и патентованный синий V могут вызывать анафилактические реакции, в качестве альтернативного индикаторатестировался **метиленовый синий**. Препарат был впервые изготовлен Генрихом Каро в 1876 году и описывается как первый полностью синтетический препарат для медицинских целей [65]. В основном краситель

используется при диагностических и хирургических манипуляциях, например, для идентификации свищевых ходов в урологии. Также применяется в лечении метгемоглобинемии, выступая в качестве антагониста вазодилатации, ингибируя синтазу оксида азота. За счет своего механизма действия играет важную роль в лечении пациентов с перераспределительным шоком. Среди побочных эффектов зарегистрированы сыпь, лихорадка, реакции средней тяжести и тяжелые, вплоть до анафилактического шока. Кожные проявления встречаются в 21% наблюдений. Пациенты страдают от эритемы, изъязвлений и даже некрозов. Риск аллергических реакций снижается, если введение осуществляется во время операции [25, 89, 125].

После введения красители определяются в лимфатических узлах через 5-10 минут. Метод достаточно прост, а визуализация не требует специфического оборудования. Однако после попадания в СЛУ красители не задерживаются и вскоре обнаруживаются в следующих по току лимфы лимфатических узлах. Именно поэтому так важно определить локализацию СЛУ в самом начале процедуры. Считается, что данные индикаторы обладают одинаковым потенциалом [28, 71, 189].

**Радиоколлоиды.** Радиофармпрепараты (РФП) состоят из нерадионуклидной части, выступающей в роли носителя и радионуклидной части, которая излучает фотоны, регистрируемые с помощью специализированного оборудования. Наиболее распространенным РФП является технеций-99m ( $Tc^{99m}$ ), имеющий относительно длительный период полураспада – шесть часов.  $Tc^{99m}$  по сути является продуктом распада молибдена-99 ( $^{99}Mo$ ), который получают путем облучения мишени из урановой ( $^{235}U$ ) фольги нейтронами и последующего отделения  $^{99}Mo$  от других образующихся продуктов деления. Период полураспада  $^{99}Mo$  составляет 66 часов, что не позволяет хранить его в течение длительного времени. На сегодняшний день  $^{99}Mo$  синтезируется в шести реакторах по всему миру и производство напрямую зависит от их графика обслуживания. В 2008 году случайное одновременное закрытие всех реакторов на обслуживание

привело к общемировой нехватке  $Tc^{99m}$ , что вызвало серьезные опасения по поводу его постоянной доступности [14, 94, 102].

Для определения СЛУ  $Tc^{99m}$  соединяется с наночастицами такими как сера или альбумин, которые после попадания в лимфатические узлы по большей части задерживаются, позволяя выполнить обследование.

**$Tc^{99m}$ , связанный с серой**, в основном используется в США и имеет размер частиц около 200 нм (50 - 1000 нм), чтобы замедлить абсорбцию лимфатической системой.  **$Tc^{99m}$ , связанный с коллоидом трисульфида сурьмы**, чаще применяется в Канаде и Австралии и имеет размер частиц от 3 до 30 нм. Он быстро определяется в ЛУ, но продолжает мигрировать вверх по лимфатическим сосудам, быстро вскоре определяясь в ЛУ второго эшелона.  **$Tc^{99m}$ , связанный с альбумином**, имеет самый оптимальный размер частиц - 80 нм (5 - 100 нм). Поэтому он быстро абсорбируется и проникает в лимфатические узлы, где захватывается макрофагами. Это значительно увеличивает сроки обнаружения в СЛУ, позволяя выявить их даже через 24 часа после введения [69, 181, 191].

Основная проблема с радиоколлоидами на основе  $Tc^{99m}$  заключается в том, что они имеют очень низкий потенциал выведения и накопления. Только 5% введенного препарата выводится из зоны инъекции в течение первых 60 минут и менее 2% аккумулируется в СЛУ за аналогичный промежуток времени. Отчасти данный вопрос можно решить добавлением к РФП цветного красителя для того, чтобы дополнить исследование визуализацией. Комбинация  $Tc^{99m}$  с красителями показала свое преимущество во многих исследованиях [31, 94].

Использование РФП обуславливает потребность в радиационной защите пациента и медицинского персонала. Необходимая активность препарата для его обнаружения в СЛУ варьируется от 10 до 150 МБк, в зависимости от характеристик опухоли, интервала между введением и операцией, а также от продолжительности самого вмешательства. Доза, полученная пациентом, зависит от активности РФП, интервалом между инъекцией и удалением СЛУ и от того удаляется ли сама опухоль во время операции. Ввиду того, что



радиоколлоид едва ли выходит за пределы лимфатической системы считается, что больным абсорбируется менее 20% активности введенного препарата. Доза поглощенной радиации варьируется в пределах 20 – 40 мГр - намного ниже порога нежелательных детерминированных радиационных эффектов. Эквивалентная доза облучения соответствует 12-36 дням фонового облучения. Если для локализации СЛУ применяется какой-либо из методов сканирования, то облучение от такого сканирования значительно больше. По сравнению с КТ или ПЭТ-КТ, которые повсеместно используются при обследовании онкологических больных, радиационное воздействие при определении СЛУ минимально [69, 168].

Медицинский персонал, работающий с радиоколлоидами также подвержен облучению, однако дозы, которые получают сотрудники отделений ядерной медицины очень низки. Наибольшую лучевую нагрузку получает доктор, который вводит РФП, однако, как правило, она значительно ниже норм, предписанных ICRP (International Commission on Radiological Protection). Воздействие на хирурга во время операции также невысоко. Доза облучения всего тела не превышает 1 мкЗв за операцию. Самая высокая доза облучения, зафиксированная в операционной и описанная в литературе, составила менее 2 мкЗв за операцию. Поэтому можно предположить, что нет необходимости в мониторинге радиационного фона в операционной, равно как и в специальном экранировании последней. Использование защитных фартуков, очков, шапочек считается вполне достаточным для защиты от брызг крови или иных жидкостей, которые могут содержать в себе РФП. Зачастую беременным рекомендуется воздержаться от участия в процедурах определения СЛУ, хотя, на практике потребуется как минимум 100 таких операций, чтобы превысить допустимые для беременных нормы облучения [69]. По самым скромным расчетам для беременной женщины будет вполне безопасно выполнить 100 манипуляций по идентификации СЛУ в течение всей беременности [153]. Следует отметить, что лучевая нагрузка на персонал патологоанатомического отделения еще меньше,

чем в операционной, и значительно ниже границ облучения в генеральной совокупности [69].

**Индоцианин зеленый (ICG).** Индоцианин зеленый был разработан компанией Kodak в 1950-х годах для использования в фотографии, а в 1957 году уже протестирован на людях специалистами клиники Mayo. После одобрения FDA в 1959 году стал использоваться сначала в гепатологии и кардиологии. В 1964 году S.Schilling определил с помощью индоцианина состояние почечного кровотока, а с 1969 года он стал применяться в офтальмологии для флуоресцентной ангиографии. С 1980-х годов использование индоцианина становится стандартной процедурной и надежно закрепляется в медицинской практике. Препарат представляет из себя микрочастицы 700-900 Нм, способные к флуоресценции в параинфракрасном оптическом поле. Поставляется в виде лиофилизата. Оптические системы для визуализации, которые в настоящее время производятся многими компаниями, позволяют использовать методику при лапаротомии, лапароскопии, в роботхирургии. Лيوфилизат индоцианина разводится в стерильной воде до зеленого цвета и после инъекции быстро попадает в ЛУ. В отличие от Tc-99 индоцианин зеленый не задерживается в первом эшелоне лимфоузлов и в скором времени обнаруживается далее по току лимфатической жидкости. В это случае принципиально важно не откладывать начало процедуры определения СЛУ, в противном случае разобраться какие именно ЛУ являются сигнальными, будет уже невозможно.

**Гибридные индикаторы.** Комбинация голубого красителя и РФП позволяет добиться лучших результатов, нежели при отдельном использовании этих препаратов. Однако разница в размере частиц и соответственно скорости их миграции может привести к несоответствию показателей, полученными во время дооперационного сканирования, и данными оптической детекции, вследствие чего может сложиться неоднозначное впечатление о расположении истинного СЛУ. Наиболее оптимальным по данным Valdes O. Et al является комбинация РФП с флюоресцирующим агентом.

Несколько потенциальных гибридных индикаторов для определения СЛУ тестировались в доклинических исследованиях. ICG-Tc99m применялся при раке простаты, меланоме головы и шеи, карциноме полости рта, молочной железы, полового члена. Такая комбинация основана на способности ICG взаимодействовать с субстрат-связывающими карманами жирных кислот в альбумин ассоциированных коллоидных растворах. Приготовление ICG-Tc99m существенно не отличается от приготовления стандартных нанокolloидов. Индоцианин просто добавляется в нанокolloидный раствор, который почти сразу готов к введению. При использовании гибридного индикатора одной инъекции будет достаточно для предоперационного сканирования и интраоперационного определения СЛУ [180, 182, 183]. Тем не менее данный индикатор не получил широкого распространения в клинической практике.

**Токсичность и аллергические реакции.** Рассмотрим профиль токсичности основных индикаторов.

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика профилей токсичности различных индикаторов.

<b>Маркер</b>	<b>Тяжелые реакции</b>	<b>Другая токсичность</b>
Tc99m	1-6/100 000	Радиоактивный маркер
Красители	2 %	Обесцвечивание кожи, мочи Некроз кожного покрова
ICG	0 %	-

Несмотря на то, что радиационная нагрузка отличается в зависимости от дозировки препарата, суммарное воздействие остается не высоким. Тяжелые реакции возникают редко, с частотой 1/100 000 [44].

Тяжелые аллергические и анафилактические реакции на красители встречаются с частотой 0,7-1,9% [11, 41, 85, 114]. В зависимости от тяжести реакции было предложено выделить три степени:

1 степень – крапивница или синие «ульи», зуд и/или генерализованная сыпь;

2 степень – временная гипотензия (систолическое артериальное давление <70 мм.рт.ст.), не требующая использования вазопрессоров;

3 степень – гипотензия (систолическое артериальное давление <70 мм.рт.ст), требующая применения вазопрессоров.

Кроме того, красители обычно вызывают обесцвечивание мочи и могут временно менять показатели пульсоксиметрии [104, 193].

Метиленовый синий чаще вызывает некроз кожного покрова, в то время как изосульфат голубой чаще мешает работе пульсоксиметра [125, 142].

Индоцианин зеленый – очень безопасный индикатор, который реже всего вызывает аллергические реакции. Их частота составляет 0,05% при внутривенном введении [88]. ICG содержит йодид натрия. В соответствии с рекомендациями производителя он должен с осторожностью использоваться у людей с аллергией на йод. Однако, ввиду того что йод является неотъемлемым химическим элементом человеческого организма, некоторые авторы предполагают, что индоцианин зеленый может без опасений назначаться пациентам с аллергией, так как аллергические реакции первого типа теоретически могут не возникнуть [107]. Индоцианин зеленый (ICG) метаболизируется в печени и выводится с желчью. Учитывая, что он не абсорбируется слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то его токсичность можно определить как низкую. Однако, применение во время беременности сопряжено с определенными рисками. Несмотря на то, что в исследовании на 242 беременных не отмечено негативного воздействия на течение беременности или развитие плода, использовать краситель нужно с осторожностью. Описанные в литературе побочные эффекты, в частности анафилактический шок, гипотензия, одышка связаны в большей степени с

индивидуальной непереносимостью препарата, их риски существенно повышаются при наличии у пациента хронической почечной недостаточности.

### **1.7.2. Эффективность методики определения сигнальных лимфатических узлов**

Наиболее эффективным и перспективным для оценки статуса регионарных ЛУ является метод определения сигнальных лимфатических узлов.

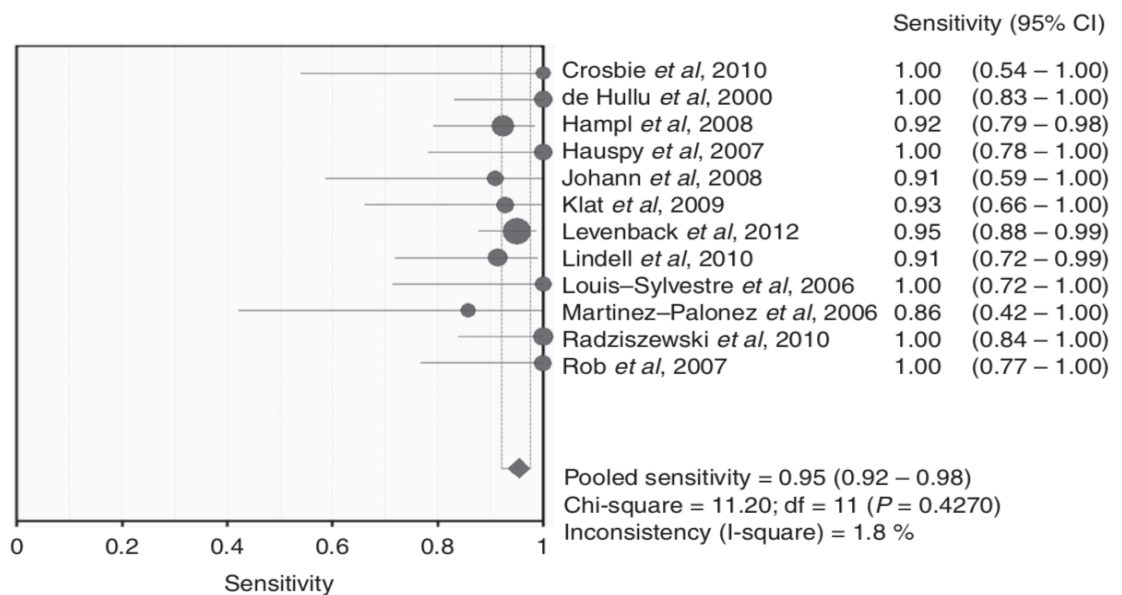
По данным Cham et al. частота использования методики определения СЛУ за последние 10 лет увеличилась с 17% в 2006 году до 39,1% в 2015 году. Из 2273 случаев лечения рака вульвы 27,2% (N=618) подверглись данной процедуре [38].

Считается, что термин «сигнальный лимфатический узел» первым использовал Ramon M. Cabanas в 60-х годах XX века [36]. В своей работе он изучал метастатическое поражение лимфатических узлов при раке полового члена и заметил, что ЛУ, расположенный на 4,5 см латеральнее лонного бугорка, чаще всего поражался первым. Cabanas обозначал СЛУ как анатомически ближайший к опухоли. Morton же в своих работах учитывал физиологию лимфатической системы, т.е. пути лимфооттока [133]. Почти одновременно в 1960 году Gould et al. описал понятие сигнального лимфатического узла при раке паращитовидной железы. ЛУ, расположенный в устье передней и задней лицевой вены, исследовался интраоперационно. В случае метастатического поражения выполнялась радикальная шейная лимфодиссекция [72, 170].

Суть метода определения сигнального лимфатического узла заключается в идентификации первого лимфатического узла на пути лимфооттока от опухоли с определением в нем опухолевых клеток. При этом возможно как изолированное использование веществ для идентификации СЛУ, так и их комбинация. По данным двух метаанализов, представленных

Hassanzade et al. и Meads et al. наиболее высокой чувствительностью и специфичностью обладает комбинация двух маркеров – голубого красителя и технеция-99 (Tc-99) [82, 126].

Meads et al. в 2014 году опубликовали мета-анализ, в который вошли 29 исследований и 1 779 больных раком вульвы. Наилучшую чувствительность показала комбинация маркеров Tc-99 + голубой краситель - 97,7 (95% CI 96,6–98,5) по сравнению с голубым красителем - 68,7% (95% CI 63,1–74,0) или Tc-99 - 94,0% (95% CI 90,5–96,4) [126].



**Рисунок 8.** Чувствительность метода определения СЛУ комбинированным методом (голубой краситель + Tc99m) и иммуногистохимическим исследованием.

Hassanzade M. et al. представила крупный мета-анализ, в который вошли 48 исследований и 1 948 пациентов. Авторы установили, что размер опухоли также влияет на точность определения СЛУ. Чувствительность при опухолях менее 4 см была выше, чем при опухолях более 4 см - 93% 95% CI = 87 - 97 и 86% 95% CI = 77 - 93 соответственно. Следует отметить, что в исследовании GROINSS-V определение сигнальных лимфоузлов также производилось у пациентов с T1-2 плоскоклеточным раком вульвы менее 4 см. Также в обзоре Hassanzade была показано влияние локализации опухоли (менее и более 2 см от

срединной линии) и наличие пальпируемых или увеличенных лимфатических узлов на частоту выявления СЛУ. Сводные данные представлены в таблице ниже [82].

Test accuracy	Location of the tumour		Inclusion of patients with palpable or suspicious inguinal nodes	
	Lateral tumours	Midline tumours	Yes	No
Detection rate patient basis	93% 95% CI = 88 -96)	95% 95% CI = 92 -97)	92% 95% CI = 86 -96	95% 95% CI = 92 -97)
Detection rate groin basis	93% 95% CI = 88 -96)	73% 95% CI = 67 -78)	77% 95% CI = 63 -88)	82% 95% CI = 76 -87)
Sensitivity patient basis	92% 95% CI = 79-98)	90% 95% CI = 87 -93)	90% 95% CI = 82 -96)	92% 95% CI = 88 -95)
Sensitivity groin basis	91% 95% CI = 75 -98)	94% 95% CI = 91 -97)	90% 95% CI = 78 -97)	92% 95% CI = 89 -95)

**Рисунок 9.** Точность метода определения СЛУ в зависимости от локализации опухоли с включением пациентов с пальпируемыми или подозрительными на вторичное поражение лимфоузлами.

Не менее крупный анализ чувствительности и специфичности различных методов был опубликован Lawrie et al. в 2014 году. В базу данных вошли 34 исследования, включающие 1 614 женщин. Наилучшая чувствительность наблюдалась в группе больных, где использовалась комбинация голубого красителя с Tc-99 и составила 98% по сравнению с 82% для голубого красителя и 96% для Tc-99. Суммарная специфичность для всех методик не превысила 95%. Таким образом, применение комбинированного способа определения СЛУ может избавить от необходимости выполнения пахово-бедренной лимфодиссекции в 70% случаев раннего рака вульвы [112].

Безусловная целесообразность использования метода доказана в исследовании GROINSS-V (GROnigen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer), где были проанализированы ранние и отдаленные результаты лечения. В исследовании приняли участие 276 женщин, отобранные по следующим критериям: начальный рак вульвы, размер опухоли до 4 см, отсутствие метастазов в сигнальных лимфоузлах, монофокальная опухоль. Рецидив в паховых лимфоузлах был зарегистрирован в 2,3% с медианой

наблюдения в 35 месяцев. Ложноотрицательные результаты составили 5,9% (4,6% для пациентов с одним опухолевым очагом). Послеоперационные осложнения также различались в группе пациентов, подвергшихся только удалению СЛУ по сравнению с группой, в которой пациентам была выполнена пахово-бедренная лимфодиссекция (при наличии метастазов в СЛУ): несостоятельность операционной раны – 11,7% против 34,0%, целлюлит – 4,5% против 21,3%, рожистое воспаление – 0,4% против 16,2%, лимфедема – 1,9% против 25,2% [116].

### **1.7.3. Предоперационное исследование для локализации СЛУ**

Первый опыт применения РФП и гамма-детектора во время операции по удалению меланомы описал Alex & Krag в 1993 году. Прошло совсем немного времени, прежде чем Uren et al. показал, что стандартная лимфосцинтиграфия (ЛСГ) может помочь более детально локализовать СЛУ и определить их количество (Uren et al. 1993). Данная методика позволила уточнить пути лимфооттока от опухолей различной локализации, во многом изменив стандартные подходы к хирургическим вмешательствам. Появилась возможность индивидуализировать лечение больных за счет минимизации объемов операций. Вскоре предоперационная сцинтиграфия, а также интраоперационное использование голубого красителя и гамма-детектора стали золотым стандартом для процедуры определения СЛУ [50, 178]. В первую очередь это касается злокачественных опухолей молочной железы и меланомы [10,91]

С другой стороны, стандартная ЛСГ в двух проекциях не столь информативна, когда речь идет о сигнальных лимфоузлах, расположенных глубоко в мягких тканях или в сложных анатомических зонах, таких как голова, шея или таз [62, 121, 184]. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) представляет собой версию ЛСГ, совмещенную с томографом, и имеет более высокое разрешение. При сочетании излучения



гамма-радиации и рентгеновских лучей формируется ОФЭКТ изображение, комбинирующее анатомические ориентиры с функциональным изображением. Данная гибридная техника позволяет более точно отнести СЛУ к конкретному лимфатическом коллектору, увеличивая точность методики и снижая количество ложно отрицательных результатов. ОФЭКТ имеет свои преимущества при злокачественных опухолях таза, шеи или у пациентов с ожирением [30, 136, 179, 196].

Дооперационные техники визуализации имеют свои недостатки. Во-первых, должна быть хорошо отработана логистика, чтобы не потребовалось повторного введения РФП. Во-вторых, ОФЭКТ дает дополнительную лучевую нагрузку, пусть и незначительную. В-третьих, увеличивается стоимость процедуры в целом. Для рака молочной железы существовало мнение, что ОФЭКТ следует использовать только в сложных случаях. Stoffels et al. показали, что у пациентов, страдающих меланомой добавление ОФЭКТ к процедуре определения СЛУ не увеличивает общую стоимость методики, в то время как затраты на саму операцию и пребывание больного в стационаре снижаются на 30% [166]. Однако, чтобы дать четкий ответ на вопрос о стоимости, необходимо провести аналогичные исследования для опухолей всех локализаций.

Значимость предоперационной сцинтиграфии можно продемонстрировать на примере ряда работ. В исследовании GOG-173 Coleman et al. показали взаимосвязь между расстоянием опухоли до срединной линии и вероятностью определения двухстороннего лимфатического дренажа. В трети случаев, когда опухоль располагалась в непосредственной близости к срединной линии, лимфатический дренаж в паховые лимфоузлы был односторонним. При этом в 20% наблюдений при локализации опухоли далее 2 см от срединной линии сигнальные лимфатические узлы по данным сцинтиграфии определялись с двух сторон [9]. В ретроспективном исследовании, опубликованном Linell et al. из 42 пациенток только у 18 выявлен двухсторонний лимфатический дренаж. С одной стороны СЛУ определялись в 40 из 58 наблюдений, включая 16

наблюдений с латеральной локализацией опухолей [118]. Louis-Sylvestre et al. представили данные небольшого проспективного исследования, в которое вошли 17 пациенток, в том числе 13 пациенток с опухолью, расположенной ближе 1 см к срединной линии, у которых лимфатический дренаж был диагностирован только с одной стороны. В трех случаях по результатам окончательного гистологического исследования выявлено метастатическое поражение противоположных ЛУ, не определяемых по результатам сцинтиграфии [120]. Еще шесть исследований показали точность предоперационной лимфосцинтиграфии свыше 90% [33, 80, 96, 128, 131, 172]. De Ciccio et al. использовали сцинтиграфию для определения СЛУ у 37 пациентов. Ложно отрицательных результатов получено не было. У восьми пациентов обнаружено метастатическое поражение регионарных ЛУ, а сигнальный лимфоузел был единственным метастатически измененным в 5 из этих случаев. Если лимфосцинтиграфия не выявляла сигнальных узлов в паховых областях, то метастазы также не выявлялись по результатам гистологического исследования [51]. Hullu et al. сравнили результаты до- и интраоперационной сцинтиграфии. В исследование вошли 23 пациента с латерально расположенными новообразованиями (более 1 см от срединной линии). У всех больных СЛУ определялся только с одной стороны как до- так и интраоперационно [54].

#### **1.7.4. Интраоперационное определение сигнальных лимфатических узлов**

Красители, задерживаясь в лимфатических узлах, делают их различимыми для человеческого глаза. Двигаясь по окрашенному лимфатическому потоку, хирургу не составляет большого труда найти сигнальный лимфоузел. Обычно это требует диссекции окружающей жировой клетчатки. С другой стороны, голубой краситель может быть недостаточно виден через массивный слой окружающих тканей, что часто встречается у пациентов с ожирением. К тому

же если ЛУ располагаются вблизи места инъекции, которое также диффузно окрашивается, различить их может быть не так просто [157, 190]. Гамма-излучение, испускаемое РФП, регистрируется при помощи портативного гамма-детектора и может быть обнаружено на расстоянии до 5 см от кожного покрова. Разрез может быть не столь продолжительным, как при использовании голубых красителей, когда визуализация самих лимфатических каналов является неотъемлемой частью процедуры определения СЛУ. Перед процедурой детектор помещается в стерильный одноразовый чехол. Оценивается частота сигнала или единицы в секунду. Гамма фаиндер имеет встроенный коллиматор, позволяющий улавливать излучение только в одном направлении, что значительно облегчает определения положения источника сигнала. Звуковое сопровождение позволяет отвлечься от экрана прибора и сосредоточиться на поиске ЛУ. В случае, если опухоль не удаляется, первым делом замеряется ее радиационный фон, а затем производится поиск СЛУ путем постепенного удаления детектора. Считается, что активность излучения СЛУ должна составлять примерно десятую часть активности самой опухоли, однако данный параметр относителен и зависит от количества введенного РФП, а также расстояния между опухолью и СЛУ. После удаления сигнальных лимфатических узлов необходимо проверить остаточную активность исследуемой зоны. Отправлять на исследование следует все ЛУ, накапливающие радиоизотоп [69, 155, 200].

Для того, чтобы улучшить интраоперационное определение РФП, была разработана портативная гамма-камера, способная показывать скинтиграфическое изображение в реальном времени. Подобное изображение покрывает большую площадь и способно определить больше «горячих точек», чем гамма-детектор, а также дает представление о радикальности выполненной операции. Гамма-камеры можно разделить на две категории, исходя из их размера и размера изображения. Для того, чтобы получить качественный скинтиграфический снимок, необходимо от 10 до 60 секунд. Маленькие камеры при этом удерживаются вручную и покрывают площадь 5 x 5 см, большие –

требуют стационарных систем стабилизации. В рутинной практике чаще используются последние [191, 192].

Человеческий глаз чувствителен к параинфракрасному излучению, но использование такого излучения требует специального оборудования, способного конвертировать сигнал в изображение на экране. Современные системы способны улавливать одновременно белый свет и параинфракрасные волны, позволяя таким образом одновременно распознавать анатомические ориентиры и фиксировать информацию о сигнальных лимфатических узлах. Некоторые из существующих на рынке систем могут быть адаптированы к применению в открытой хирургии [70, 81, 154, 169].

Пожалуй, основным критерием эффективности методики определения СЛУ является частота рецидивов рака вульвы в зоне операции. Исследования показали, что у 20-23% пациентов развивается местный рецидив [122, 171, 199]. Лечение в данном случае заключается в широком иссечении опухоли. При этом пациентам, которым ранее выполнялось определение СЛУ без лимфодиссекции, показано удаление паховых лимфатических узлов, так как на сегодняшний день накоплено недостаточно данных о точности определения сигнальных лимфоузлов при рецидивах [56, 111]. Предыдущее вмешательство может нарушить лимфоотток или привести к обструкции лимфатических сосудов, меняя саму структуру лимфатической сети.

Ennik et al. в результате ретроспективного анализа 61 случая не получили подтверждения тому, что предыдущая операция влияет на выявление СЛУ при рецидиве. Частота определения СЛУ составила 94% для односторонне расположенных опухолей и 74% при двухсторонней или центральной локализации [61]. Hauspy et al. в своем исследовании получили аналогичные результаты [83]. Однако в литературе встречаются и противоположные результаты. Levenback et al. удалось идентифицировать как минимум один сигнальный лимфатический узел лишь в 66% случаев в группе пациентов после эксцизионной биопсии и в 74% в группе пациентов, подвергшихся инцизионной биопсии опухоли ( $p=0,007$ ). Авторы пришли к выводу, что объем

вмешательства находится в обратной пропорциональной зависимости от частоты выявления СЛУ при рецидиве [115]. Rob et al. также обнаружили данную корреляцию. Следует отметить, что в своем исследовании авторы использовали только голубой краситель, что может служить одной из основных причин расхождения [148]. Crosbie et al. по результатам анализа 32 пациентов обнаружили, что СЛУ чаще выявлялись у первичных пациентов, нежели у пациентов, подвергшихся биопсии или иссечению опухоли, 86% и 100% соответственно [48]. Имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сделать однозначного заключения об эффективности повторного применения методики определения СЛУ у больных раком вульвы.

#### **1.7.5. Оценка статуса сигнальных лимфатических узлов**

Шанс определить метастаз в лимфатическом узле зависит от размера этого узла и количества в нем опухолевых клеток. По размеру вторичные изменения могут быть разделены на макрометастазы (более 2 мм), микрометастазы (0,2-2,0 мм) и изолированные опухолевые клетки (ИОК), не превышающие 0,2 мм в максимальном измерении. Влияние метастазов небольшого размера, и в особенности ИОК на выживаемость до конца не изучено и является предметом спора при опухолях различной локализации [127, 163].

Принятие решения о выполнении пахово-бедренной лимфодиссекции должно основываться на результате интраоперационной оценки состояния СЛУ. Ложноотрицательный результат приведет к неверному заключению, что не позволит выполнить радикальную операцию или же назначить адъювантное лечение. Наиболее оптимальным следует считать комбинацию интра- и послеоперационного гистологического исследования [176, 188].

**Интраоперационный анализ** чаще всего используется метод анализа замороженных срезов. Точность результата варьируется по данным разных авторов. Hauspy J. et al. также, как и Levenback C. et al. в своих работах продемонстрировали чувствительность свыше 90% [83, 115]. Единственное

крупное исследование GROINSS-V, в котором исследование замороженных срезов произведено в 315 случаях, показало низкую чувствительность 48%, но высокую специфичность [137]. Очевидно, что данные противоречивы и необходимы дополнительные исследования для определения точности данного метода.

Суть методики заключается в следующем. Лимфатический узел разрезается на две равные части, замораживается и исследуется, либо же исследуются каждые 2-3 мм ткани. Фрагменты окрашиваются гематоксилином и эозином и анализируются с использованием микроскопа. Замороженные срезы по точности уступают парафиновым. Необходимо соблюдать осторожность при заморозке и нарезке. Важно делать сечения в одной плоскости, потому что ступенчатое сечение приводит к неизбежной потере ткани и возможному нераспознаванию микрометастаза. Любая остаточная ткань должна подвергаться плановому анализу. Чем тоньше сегменты для анализа, тем выше его точность. С другой стороны, большее количество сегментов приведет к увеличению времени, затраченному интраоперационно. В какой-то момент ожидание ответа в операционной становится непрактично длительным, в том числе увеличивая стоимость процедуры. В исследованиях по поводу начального рака молочной железы чувствительность срочного исследования варьируется от 57% до 87% [113, 176, 188]. Согласно обзору Creager и Geisinger точность процедуры определения СЛУ была выше, когда ЛУ нарезался каждые 2-3 мм и исследовался каждый фрагмент ткани нежели чем когда ЛУ делился на две равные части [47].

Специфичность при анализе замороженных срезов также высока, но следует помнить и о риске ложноположительных результатов. Согласно данным Strien et al., при повторном анализе 1% негативных СЛУ содержит метастазы опухоли. Причиной этому может служить наличие кератина внутри CD68-позитивных, ЕМА-негативных макрофагов (так называемый псевдометастаз), из подтипа дендритных клеток, которые как правило почти не

окрашиваются, или из доброкачественных внутрикапсулярных невусов, напоминающих по структуре метастазы [167].

**Мазок-отпечаток** – простой и сравнительно быстрый способ оценки состояния СЛУ. Лимфатический узел с легким нажатием прикладывается срезанной стороной к предметному стеклу, далее материал фиксируется, окрашивается и исследуется под микроскопом. При отпечатках почти не теряется ткань ЛУ, что является одной из основных проблем при подготовке замороженных срезов [176]. Точность техники зависит от опыта врача морфолога, а также пропорции микрометастазов в срезе, и значительно увеличивается при анализе нескольких фрагментов ткани. По данным метаанализа, представленного Tew et al., чувствительность мазка-отпечатка для выявления макрометастазов составляет 81 % (95 % CI 74–86 %), резко снижаясь в случае с микрометастазами (22 %, 95 % CI 14–33 %). По сравнению с замороженным срезом мазок отпечаток показал худшие результаты, специфичность при этом была сопоставима [173]. Аналогичные данные представил Layfield et al. [113].

Молекулярные технологии предлагают сравнительно лучшие возможности для анализа. Ткань лимфатического узла гомогенизируется и исследуется на мРНК маркерных генов, которые экспрессируются первичной опухолью, но не здоровой тканью. Количественная обратная транскриптаза-полимеразная цепная реакция (qRT-PCR) позволяет провести дифференциальный диагноз между высоким уровнем мРНК, экспрессируемой опухолевыми клетками, и низкой экспрессией не злокачественными клетками. Количество проецируемого генетического материала, полученного в результате полимеразной цепной реакции (ПЦР), рассчитывают с использованием флуоресценции и сравнивают с пороговым уровнем, который и будет верхним пределом экспрессии не опухолевых клеток. В данной методике существует риск контаминации, что может привести к ложноположительному или ложноотрицательному результату. Для того, чтобы это предотвратить,

хирургическая техника должна быть безупречной. Это позволит минимизировать количество не лимфатической ткани в препарате [113, 127].

Еще одна молекулярная техника – **одноступенчатая амплификация нуклеиновых кислот**, при которой матричная РНК (мРНК) искомого гена синтезируется из гомогенизированной ткани SLN, как в qRT-PCR. Он основан на петле-опосредованной RT-PCR для амплификации мРНК цитокератина 19 (СК19), метастатического молекулярного маркера, при изотермической температуре без необходимости одновременной амплификации геномной ДНК. В отличие от стандартной RT-PCR не требуется экстракции и очистки мРНК. Процесс быстрее и проще нежели qRT-PCR, занимает всего 16 минут. Однако сама гомогенизация лимфатического узла требует времени. Таким образом, в зависимости от количества лимфатических узлов, требуется от 32-33 минут для одного ЛУ до 37-40 минут для двух ЛУ.

#### **1.7.6. Послеоперационное исследование сигнальных лимфатических узлов**

Классическое гистопатологическое исследование считается золотым стандартом для исследования СЛУ и позволяет дать подробное заключение о наличии или отсутствии метастазов, их локализации, количестве, интракапсулярной инвазии. Маленькие лимфатические узлы (менее 4 мм) обычно оцениваются целиком, а лимфоузлы большего размера нарезаются с интервалом 2-3 мм вдоль длинной оси, заливаются парафином и окрашиваются гематоксилином и эозином [127, 188]. В случаях, когда обнаружение микрометастазов и изолированных опухолевых клеток является принципиальным моментом, нарезку следует производить с более короткими интервалами, особенно если стандартная нарезка не выявила вторичных изменений. Такое исследование принято назвать ультрастадированием. Оно подразумевает под собой последовательное сечение с интервалами 50-400 нм с последующим использованием опухолеспецифичных антител



(иммуногистохимическое исследование; ИГХ) для определения occultных метастазов. Но подобный анализ ресурсозатратен и может быть выполнен для 1-2 ЛУ у каждого пациента. С другой стороны, существенно повышается точность, позволяя, например, выявить метастазы меланомы в 35%, колоректального рака в 21% случаев в лимфоузлах, где по результатам рутинного гистологического исследования опухоли не было [127].

### **1.7.7. Сложности при определении сигнальных лимфатических узлов**

**Опыт хирурга.** В медицинской практике успех выполнения той или иной процедуры зависит от ряда факторов, в том числе от квалификации специалиста, его опыта и количества выполненных манипуляций. Так, например, в исследовании Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance при раке молочной железы к участию допускались только центры, имеющие успешный опыт определения СЛУ и подмышечной лимфодиссекции в количестве 40 и более. Morrow et al. сообщили, что вероятность определения СЛУ в течение первых 10 процедур составляет 73%, увеличиваясь до 91% после 30 подобных манипуляций. Хирурги, выполнившие большее количество операций, показывали лучшие результаты, при этом многие из них не видели существенной разницы между использованием голубого красителя и добавлением к нему радиоизотопа [132]. Chagpar et al. в своей работе проанализировали частоту неудач при определении СЛУ у больных раком молочной железы и пришли к заключению, что хирурги, выполнившие более 10 процедур, показывали результат вдвое лучше (7,8 % против 4,2 %,  $p < 0,001$ ). Также значительное внимание уделялось технике определения СЛУ. При изолированном использовании голубого красителя неудачи случались в 17,2%, а при комбинации с РФП - только в 7,2% [37]. Высказано предположение, что при использовании флюоресцирующих индикаторов разница в количестве манипуляций может значительно сократиться [145].

Для рака эндометрия хирургу потребуется выполнить 30 операций, прежде чем частота обнаружения СЛУ достигнет 90%. Приведенные статистические данные являются усредненными и сильно варьируются от врача к врачу [103].

Чтобы преодолеть сложности, вызванные медленным обучением, а также поддерживать хирургические навыки на должном уровне, логичным представляется решение направлять таких пациентов в специализированные центры [117]. Однако даже в странах, где лечение рака вульвы носит централизованный характер, подобное требование представляется трудновыполнимым ввиду редкой встречаемости данной опухоли. Казалось бы, более поверхностное расположение лимфатических узлов в пахово-бедренной области по сравнению с подмышечной должно сопровождаться более простым и точным выполнением процедуры определения СЛУ даже менее опытными хирургами. Тем не менее, введение алгоритма определения СЛУ при раннем раке вульвы требует четкого контроля качества на всех этапах процедуры, начиная с введения радиоактивного маркера и заканчивая лимфаденэктомией. В исследовании Levenback et al. трудности с определением сигнального лимфатического узла в первые два года исследования хирурги испытывали в 16% случаев против 7% в последующее время [115]. Ряд авторов предположили, что хирург должен выполнить не менее 10 успешных биопсий СЛУ с последующей лимфодиссекцией без ложно отрицательных результатов, прежде чем он сможет выполнять определение СЛУ без пахово-бедренной лимфодиссекции [7, 55, 80]. Для того, чтобы поддерживать навык на высоком уровне, van der Zee считает, что необходимо выполнять не менее 10 подобных операций в год [187].

**Снижение накопления индикатора лимфатическими узлами.** Одной из основных причин неудачного определения СЛУ является метастатическая блокада лимфатических каналов. В случае, когда лимфатический узел полностью или частично замещен опухолевыми клетками, его перфузия значительно снижается. При этом лимфатическая жидкость с индикатором

обходит такой ЛУ и дренируется в неизменный, окрашивая его как сигнальный. В результате создается ошибочное представление о стадии заболевания. Такой больной может лишиться возможности получить радикальное хирургическое лечение и/или адъювантную терапию [31, 55, 155]. Подобные ситуации можно предотвратить несколькими способами. Во-первых, использование КТ, МРТ, УЗИ для определения увеличенных лимфоузлов, а в случаях обнаружения таковых – замена процедуры определения СЛУ на лимфодиссекцию. Во-вторых, во время операции если окрашенный лимфатический сосуд ведет к не окрашенному лимфоузлу, то такой лимфоузел должен быть удален и отправлен на срочное гистологическое исследование. В-третьих, при неудачной попытке локализовать сигнальный лимфоузел следует выполнять лимфодиссекцию [55].

Снижение накопления индикаторов в ЛУ также описано в случаях жировой дегенерации, чаще встречающейся у пожилых пациентов. Это означает, что 80-90% ЛУ, а точнее их центральной части, замещены жировыми клетками. При этом нормальные лимфатические протоки исчезают, вызывая снижение дренажной функции, что ведет к затруднению визуализации при процедуре определения СЛУ.

**Близость сигнального лимфатического узла к месту введения индикатора.** Важным моментом является близость опухоли к зоне поиска СЛУ. При использовании красителей окрашивается не только место введения, но и окружающие ткани, что может затруднять поиск лимфатических узлов в этой области. Разведение красителя и более длительное время ожидания могут решить проблему. При использовании радиоколлоидов иногда затруднительно определить СЛУ на фоне активности опухоли даже при использовании ОФЭКТ и гамма-детектора. Есть несколько вариантов решения данной проблемы. Перед операцией или сканированием место инъекции можно прикрыть пластиной, блокирующей излучение. Следует быть осторожным, чтобы не закрыть область лимфатических узлов. Достаточно практичный способ, при условии, что в гамма-детекторе есть коллиматор, заключается в том, чтобы при поиске СЛУ направлять детектор от опухоли [136, 155, 179].

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что определение сигнальных лимфатических узлов является наиболее перспективным методом диагностики статуса регионарных лимфатических узлов у больных раком вульвы – лимфодиссекция в большинстве случаев ведет к послеоперационным осложнениям, а точность лучевых методов диагностики, используемых сегодня для определения состояния лимфатических узлов, остается сравнительно низкой. Разработка детального алгоритма детекции СЛУ позволит персонализировать подход к хирургическому лечению больных раком вульвы.

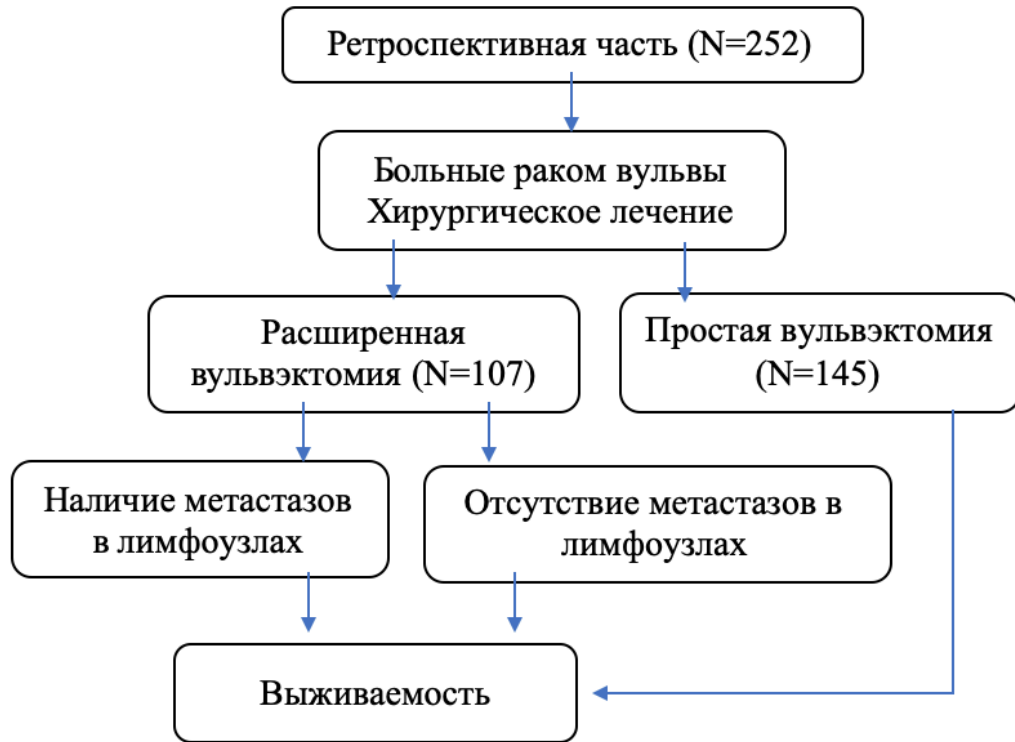
## ГЛАВА II

### Материалы и методы

#### 2.1. Материалы исследования

##### 2.1.1. Дизайн исследования

В данной работе проанализированы ретроспективные и проспективные данные о хирургическом лечении 298 больных раком вульвы за период с 2003 года по 2018 год. Ретроспективно анализировались клинические данные, полученные из историй болезней и амбулаторных карт 252 пациентов, прооперированных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения с 2003 года по 2015 годы. В ретроспективной части проанализированы клинικο-морфологические особенности опухолей вульвы, оценена выраженность сопутствующей патологии. Были изучены факторы риска и частота метастазирования рака вульвы в регионарные ЛУ, а также особенность выполненных операций и ближайшие и отдаленные результаты лечения. Целью этой части работы стало определение показаний к выполнению лимфодиссекции у больных раком вульвы. В проспективной части оценивались результаты непосредственного наблюдения за 46 больными, получившими специализированную помощь в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» с 2013 года по 2018 год. Всем этим больным определялись сигнальные лимфатические узлы с использованием радиофармпрепаратов.



**Рисунок 10.** Дизайн исследования. Ретроспективная группа.



**Рисунок 11.** Дизайн исследования. Проспективная группа.

### 2.1.2. Клиническая характеристика ретроспективной группы

Клинический диагноз устанавливался на основании:

- 1) сбора анамнеза,
- 2) гинекологического осмотра,
- 3) анализа биопсийного материала опухоли вульвы,
- 4) МРТ или УЗИ малого таза, паховых лимфатических узлов.

Распределение больных по стадиям составило: I – 58, II – 103, III – 79, IV – 12. Для стадирования использовалась единая классификация TNM 7-го выпуска. В случаях, когда диагноз устанавливался ранее с использованием TNM 6-го издания производилось рестадирирование.

По гистологическому типу преимущественно встречался плоскоклеточный рак – 90,8% (N=229). Аденокарцинома зарегистрирована в 2,8% (N=7), низкодифференцированная опухоль в 3,6%, (N=9), базальноклеточный рак в 2% (N=5), меланома в 0,8% случаев (N=2).

По локализациям опухоли распределились следующим образом: большие половые губы – 51,2% (N=129), малые половые губы – 9,5% (N=24), клитор – 22,7% (N=57), бартолинева железа – 3,6%, (N=9), вся вульва – 13% (N=33).

Возраст пациентов соответствовал данным статистики по заболеваемости раком вульвы. У наибольшего числа пациентов 38,9% (N=98) рак вульвы был диагностирован в возрасте 67-71 лет с пиком манифестации в 69 лет. Закономерно значительную часть пациентов составили женщины в постменопаузе – 92% (N=232), в репродуктивном возрасте рак был диагностирован у 2% (N=6) пациенток, в пременопаузе заболели 6% (N=15) наблюдаемых. Средний возраст менархе составил 14 лет, менопаузы - 52 года.

**Таблица 5.** Распределение больных в зависимости от возраста на момент установки диагноза рака вульвы в ретроспективной группе.

Возрастные группы	Количество больных, абс.		Количество больных, %	
	есть	нет	есть	нет
До 30	2	250	0,8±0,6	99,2±0,6
31-40	4	246	1,6±0,8	98,4±0,8
41-50	16	236	6,3±1,5	93,7±1,5
51-60	55	197	21,8±2,6	78,2±2,6
61-70	98	152	38,9±3,1	61,1±3,1
Более 70	77	173	30,6±2,9	69,4±2,9
Итого	252	748	100	100

Фоновые и предраковые процессы диагностированы у 35,7% больных (N=90). Дисплазия – у 0,8% (N=2), лейкоплакия – у 7,5% (N=19), крауроз – у 12,3% (N=31), лейкоплакия и крауроз – у 13,1% (N=33), кондиломатоз – у 1,2% (N=3), лейкоплакия и кондиломатоз – у 0,8% (N=2).

**Таблица 6.** Распределение больных РВ по наличию фоновых и предраковых процессов вульвы в ретроспективной группе.

Вид патологии	Количество больных, абс.		Количество больных, %	
	есть	нет	есть	нет
Дисплазия	2	250	0,8±0,6	99,2±0,6
Лейкоплакия	19	233	7,5±1,7	92,5±1,7



Вид патологии	Количество больных, абс.		Количество больных, %	
	<i>есть</i>	<i>нет</i>	<i>есть</i>	<i>нет</i>
Крауроз	31	221	12,3±2,1	87,7±2,1
Лейкоплакия + крауроз	33	219	13,1±2,1	86,9±2,1
Кондиломатоз	3	249	1,2±0,7	98,8±0,7
Лейкоплакия + кондиломатоз	2	250	0,8±0,6	99,2±0,6

Из эндокринно-обменных нарушений достоверно прослеживалась связь с сахарным диабетом, ожирением и гипертонической болезнью. Сахарным диабетом страдали 18,2% (N=46), гипертонической болезнью – 85,7% (N=216), ожирением – 65,1% больных (N=164). Средний показатель ИМТ составил  $31.1 \pm 0,43$  при  $p > 0,05$ . Среди заболеваний дыхательной системы наиболее часто встречались хронический бронхит 9% (N=21) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 9,1% (N=23). В 73,9% (N=17) случаев данная патология развивалась на фоне длительного табакокурения (более 10 лет).

Патология желудочно-кишечного тракта преимущественно была представлена хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и составила 16,6% (N=42).

Болезни почек встретились в 15,1% (N=38) наблюдений и представлены преимущественно хроническим пиелонефритом вне обострения, который не влиял на оказание специализированной помощи.

Заболевания щитовидной железы зафиксированы у 11,9% (N=30) больных. Чаще пациенты страдали от аутоиммунного тиреоидита и узлового нетоксического зоба. В подобных случаях обследование дополнялось ультразвуковым исследованием щитовидной железы и анализом крови на

гормоны (ТТГ, Т3, Т4). При выявлении отклонений пациенты направлялись на консультацию к эндокринологу.

**Таблица 7.** Распределение больных РВ по сопутствующей патологии в ретроспективной группе.

Вид патологии	Количество больных, абс.		Количество больных, %	
	<i>есть</i>	<i>нет</i>	<i>есть</i>	<i>нет</i>
Гипертоническая болезнь	216	36	85,7±2,2	14,3±2,2
Сахарный диабет	46	206	18,2±2,4	81,8±2,4
Ожирение	164	88	65,1±3,0	34,9±3,0
Хронический бронхит	21	231	8,3±1,7	91,7±1,7
ХОБЛ	23	229	9,1±1,8	90,9±1,8
Хронический гастрит	29	223	11,5±2,0	88,5±2,0
Язвенная болезнь	13	239	5,2±1,4	94,8±1,4
Хронический пиелонефрит	38	214	15,1±2,3	84,9±2,3
Аутоиммунный тиреоидит	19	233	7,5±1,7	92,5±1,7
Узловой нетоксический зоб	11	241	4,3±1,3	95,7±1,3

Средняя продолжительность жалоб на момент постановки диагноза составила 9 месяцев. Больные чаще жаловались на боль (89,2%), зуд (77,4%), наличие пальпируемой опухоли в области промежности (68,8%).

Опухоль локализовалась на больших половых губах (БПГ) в 23% (N=58), зачастую вовлекая малые половые губы (МПГ) (22%). Изолированное поражение последних зарегистрировано в 13,8% (N=35) случаев. Центральная локализация опухоли наблюдалась в 67,1% (N=169). Вовлечение в опухолевый процесс всей вульвы выявлено в 12,3% (N=31).

Подавляющее большинство больных (61,1%) получило хирургическое лечение в объеме вульвэктомии. Данную группу составили пациенты с T1-2 стадией заболевания. Методика вульвэктомии была стандартной. Операция заключалась в удалении наружных половых органов с опухолью в пределах здоровых тканей до уровня фасции с отступом от видимой границы опухоли не менее одного сантиметра. Расширенная вульвэктомия выполнена 107 больным. Абсолютными показаниями к пахово-бедренной лимфодиссекции считались: размер опухоли более четырех сантиметров, локализация в области клитора, подозрение на вторичное поражение лимфоузлов по данным инструментального обследования, мультифокальный рост опухоли. Все больные прослежены в сроки 5 и более лет.

### **2.1.3. Клиническая характеристика проспективной группы**

Клинический диагноз устанавливался на основании:

- 1) сбора анамнеза,
- 2) гинекологического осмотра,
- 3) анализа биопсийного материала опухоли вульвы,
- 4) МРТ и УЗИ малого таза, паховых лимфатических узлов.

Средний возраст на момент установки диагноза составил 74 года. Закономерно в данной возрастной группе чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности гипертонической болезнью страдали 82,6% (N=38), хронической сердечной недостаточностью – 36,9% (N=17), ишемической болезнью сердца – 71,7% (N=33) пациентов. В значительной степени осложняли течение послеоперационного периода сахарный диабет и ожирение, выявленные у 52,1% (N=24) и 23,9% (N=11) больных соответственно. Средний показатель ИМТ составил  $32,4 \pm 0,65$  при  $p > 0,05$ , при этом избыточную массу тела имели 79% женщин. Следует отметить, что сочетание всех вышеперечисленных заболеваний было диагностировано у 15,2% пациенток (N=7).

Фибрилляция предсердий зафиксирована у 6,5% (N=3) больных. Одной пациентке перед хирургическим вмешательством потребовалась установка кардиостимулятора. Таким больным во время операции противопоказано применение монополярного коагулятора. Гемостаз осуществлялся с помощью биполярного пинцета, а иссечение опухоли производилось скальпелем.

Варикозная болезнь отмечалась у каждой третьей пациентки.

Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе описано у 8,7% (N=4) больных.

Патология дыхательной системы в ряде случаев послужила сдерживающим фактором при выборе объема операции. Чаще остальных встречалась ХОБЛ – 10,9% (N=5). Относительным противопоказанием к хирургическому лечению можно считать наличие у больной эрозивного гастрита, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК). По нашим наблюдениям данная патология определялась у 17,4% (N=8) наблюдаемых и в ряде случаев послужила причиной для временного отказа от вмешательства. Все пациенты после проведения гастропротективной, антисекреторной терапии были успешно прооперированы.

Болезни почек наблюдались у 19,6% (N=9) больных и представлены преимущественно хроническим пиелонефритом вне обострения (10,9%), который не влиял на оказание специализированной помощи.

Заболевания щитовидной железы отмечались в 14% (N=6) случаев. Трем пациенткам после консультации эндокринолога и оценки гормонального статуса потребовалось лечение по поводу узлового токсического зоба. Данная патология стала причиной отсрочки хирургического вмешательства на месяц, однако длительная терапия не привела к прогрессированию заболевания.

**Таблица 8.** Распределение больных РВ по сопутствующей патологии в проспективной группе.

Вид патологии	Количество больных, абс.		Количество больных, %	
	<i>есть</i>	<i>нет</i>	<i>есть</i>	<i>нет</i>
Гипертоническая болезнь	38	8	83±6	17±6
Хроническая сердечная недостаточность	17	29	37±7	63±7
Ишемическая болезнь сердца	33	13	72±7	28±7
Сахарный диабет	24	22	52±7	48±7
Ожирение	11	35	24±6	76±6
Фибрилляция предсердий	3	43	7±4	93±4
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	15	31	33±7	67±7
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	4	42	9±4	91±4
ХОБЛ	5	41	11±5	89±5
Эрозивный гастрит	6	40	13±5	87±5
Язвенная болезнь	2	42	5±3	95±3
Хронический пиелонефрит	5	41	11±5	89±5
Аутоиммунный тиреоидит	2	42	5±3	95±3
Узловой нетоксический зоб	1	45	2±2	98±2
Узловой токсический зоб	3	43	7±4	93±4

Средний возраст менархе составил 13,7 лет, менопаузы – 50 лет. На момент установки диагноза длительность менопаузы в среднем составляла 24 года (6-39 лет). В исследовании не было ни одной женщины репродуктивного возраста.

Из заболеваний женской репродуктивной системы наиболее часто пациентки страдали миомой матки (34,8%), воспалением придатков (15,2%). Эрозия шейки матки, нарушение менструального цикла, а также кисты яичников встречались реже и составили 8,6%, 4,3% и 4,3% соответственно.

Имеется четкая взаимосвязь между наличием фоновых заболеваний вульвы в анамнезе и последующим развитием рака этой же локализации. Частота фоновых заболеваний составила 36,9% (N=17). Значительно чаще прочих диагностировались крауроз (21,7%) и лейкоплакия (17,4%).

**Таблица 9.** Распределение больных РВ по наличию заболеваний органов женской репродуктивной системы в проспективной группе.

Вид патологии	Количество больных, абс.		Количество больных, %	
	<i>есть</i>	<i>нет</i>	<i>есть</i>	<i>нет</i>
Миома матки	16	30	35±7	65±7
Воспаление придатков	7	39	15±5	85±5
Эрозия шейки матки	4	42	9±4	91±4
Нарушение менструального цикла	2	44	4±3	96±3
Кисты яичников	2	44	4±3	96±3
Дисплазия вульвы	3	43	7±4	93±4
Лейкоплакия вульвы	8	38	17±6	83±6

Вид патологии	Количество больных, абс.		Количество больных, %	
	<i>есть</i>	<i>нет</i>	<i>есть</i>	<i>нет</i>
Крауроз вульвы	10	36	22±6	78±6
Кондиломатоз вульвы	3	43	7±4	93,5±4

Несмотря на то, что рак вульвы, как правило, сопровождается клиническими проявлениями уже с момента манифестации, средняя продолжительность жалоб до момента обращения к врачу составила  $14,2 \pm 9,1$  (1-38) месяца. Больные чаще жаловались на боль (85,7%), зуд (80,9%), наличие пальпируемой опухоли в области наружных половых органов (92,8%).

Распределение по стадиям составило: Ia – 19,5% (N=9), Ib – 80,5% (N=37).

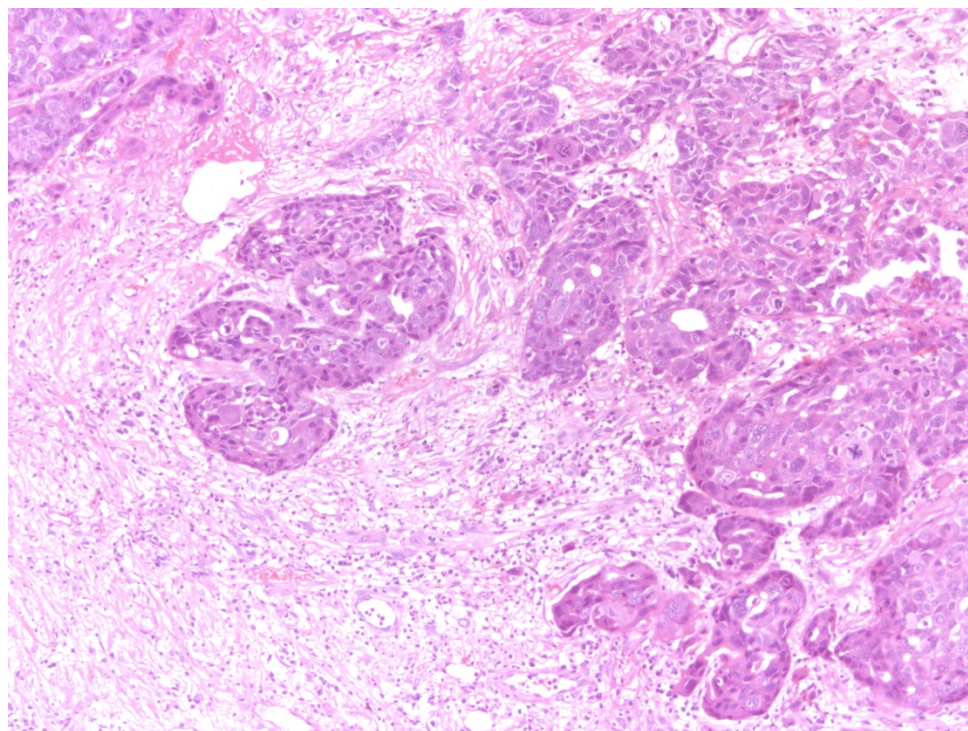
Регионарные лимфоузлы, оцененные при клиническом обследовании и по данным УЗИ и МРТ, на момент постановки диагноза были интактны. Опухоли с мультифокальным ростом в исследование не включались.

При гистологическом исследовании у всех больных диагностирован плоскоклеточный рак.

## 2.2. Методы исследования

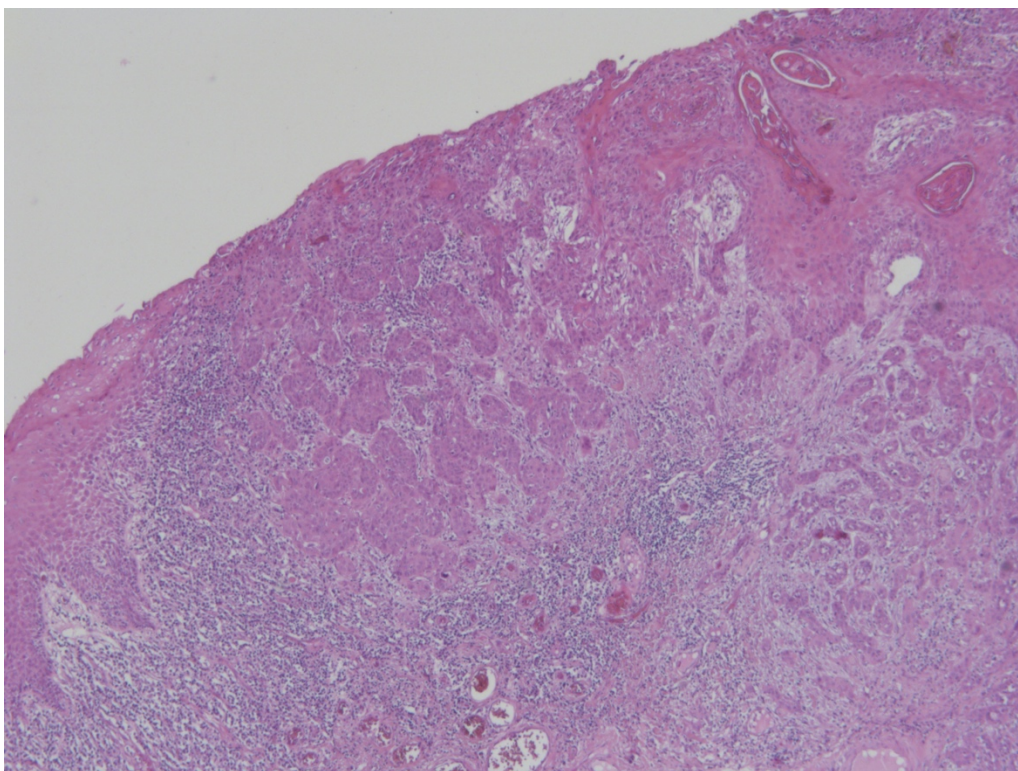
Верификация выполнялась путем исследования биопсийного материала опухоли либо пересмотра микропрепаратов. Морфологические исследования выполнялись в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» под руководством д.м.н. Шелеховой К.В. Исследование проводилось с применением светового микроскопа Olympus VX46. Для получения цифровых изображений

использовался сканер для стекол Mirax desk zeiss. Обработку изображений проводили на персональном компьютере при помощи программы «Adobe Photoshop CS6». Рутинное окрашивание микропрепаратов осуществлялось гематоксилином и эозином. На следующих рисунках представлены примеры опухолей вульвы и метастазов в лимфатические узлы.

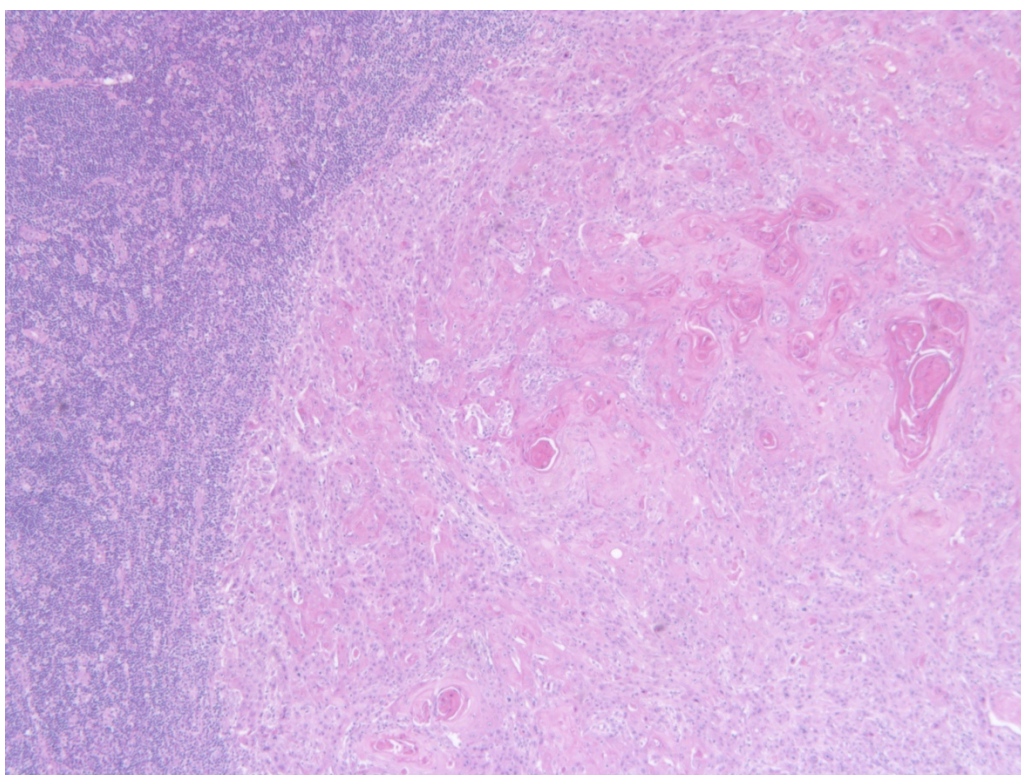


**Рисунок 12.** Плоскоклеточный ороговевающий рак вульвы, G2, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ .





**Рисунок 13.** Плоскоклеточный ороговевающий рак вульвы, G2, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 5$ .



**Рисунок 14.** Метастаз плоскоклеточного рака в лимфатический узел, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 5$ .

Магнитно-резонансная томография выполнялась на аппарате Siemens Magnetom Verio (Германия) с напряженностью магнитного поля 3.0 Тл. Для контрастирования непосредственно перед началом исследования внутривенно болюсно вводился препарат «Гадовист» в дозе 0,1 мл/кг. При исследовании использовался следующий протокол.

**Таблица 10.** Протокол выполнения магнитно-резонансной томографии.

Последовательность взвешенность, ось сканирования	Количество срезов	Толщина срезов/спэйсинг (мм)	TE (мс)	TR (мс)	FOV (см)	Матрица фаза/частота	Время сканирования (минут)
T1 ВИ в 3 ортогональных плоскостях (локолайзер)	3	8	1,2	4,7	40x40	128x256	0:04
SAG frFSE T2	28	7/1	105	4520	24x24	384x224	3:46
AX frFSE T2	32	5/1	107	3740	34x34	320x224	3:15
AX SE T1	32	5/1	14	380	34x34	256x256	3:39
COR frFSE T2	31	4/0,5	104	4860	26x26	384x224	4:03
AX frFSE T2 HiRes	12	3/1	119	3360	28x28	320x224	2:12
AX FSPGR T1 FatSat	32	5/1	1,7	305	34x34	384x384	3:57
AX FSPGR T1 FatSat	32	5/1	1,7	305	34x34	384x384	3:57

T1 взвешенное изображение (ВИ) в 3 ортогональных плоскостях (локолайзер);

SAG frFSE T2 – ВИ в сагиттальной плоскости;

AX frFSE T2 – ВИ в аксиальной плоскости;

AX SE T1 - ВИ в аксиальной плоскости;

COR frFSE T2 – ВИ в корональной (фронтальной) плоскости;

AX frFSE T2 HiRes – ВИ в аксиальной плоскости повышенного разрешения;

AX FSPGR T1 FatSat – ВИ в аксиальной плоскости (предконтрастная) с функцией жироподавления;

AX FSPGR T1 FatSat - ВИ в аксиальной плоскости (постконтрастная) с функцией жироподавления.

Для выполнения ультразвукового исследования использовался аппарат Aloka prosaund SSD 3500 SX (USA). Применялись конвексные датчики с частотой: трансабдоминальный 2,5-3,8 МГц, трансвагинальный 6-7,5 МГц.

В проспективной группе УЗИ проводили в режиме серой шкалы с применением энергетического цветового доплеровского картирования (ЦДК) на ультразвуковом аппарате Philips HD 11 XE (Нидерланды). Использовались линейные датчики с частотой 3-12 МГц.

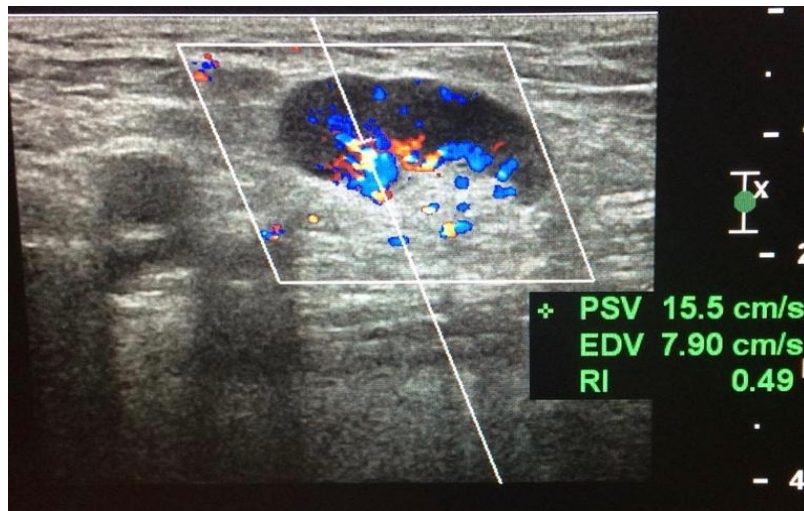
Все обнаруженные лимфатические узлы измерялись в поперечном и продольном направлениях. Оценивались следующие параметры:

- форма (округлая или овальная);
- наличие или отсутствие изображения области ворот ЛУ;
- передне-задний размер области ворот;
- толщина коры ЛУ;
- эхоструктура коры ЛУ;
- характер васкуляризации при цветовом доплеровском картировании;
- наличие или отсутствие экстракапсулярного распространения

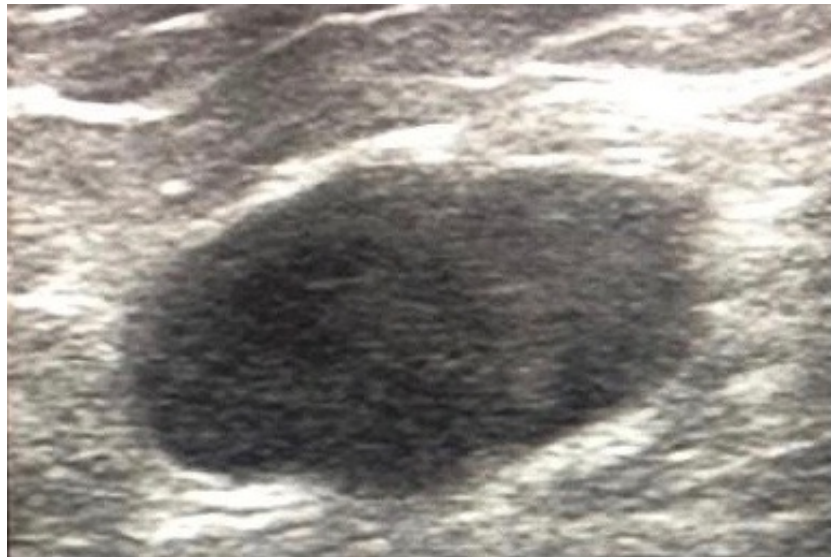
патологического процесса.

На следующих рисунках представлены изменения, характерные для метастатически измененных лимфоузлов. (Рис.15 – Рис.17)

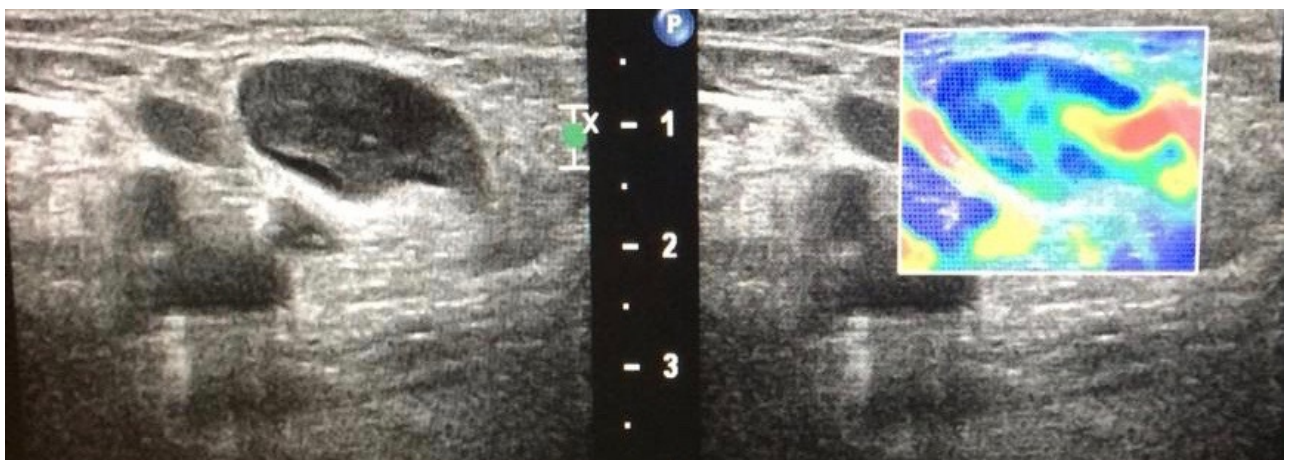




**Рисунок 15.** Обильная васкуляризация ворот пораженного лимфоузла



**Рисунок 16.** Изменение эхоструктуры метастатически измененного лимфоузла



**Рисунок 17.** Эластография метастатически измененного лимфоузла

Перед введением радиофармпрепарата его активность оценивалась с помощью радиометра РИС-А1 «Дозкалибратор». Принцип действия радиометра основан на преобразовании энергии гамма-квантов, излучаемых радионуклидами или генерируемых в виде тормозного излучения бета-частиц в пропорциональный плотности потока токовый сигнал. Токовый сигнал преобразуется в цифровой код и пересчитывается микропроцессором в значение активности, которое отображается на светодиодном дисплее радиометра. Параметры прибора представлены на рисунке 18.

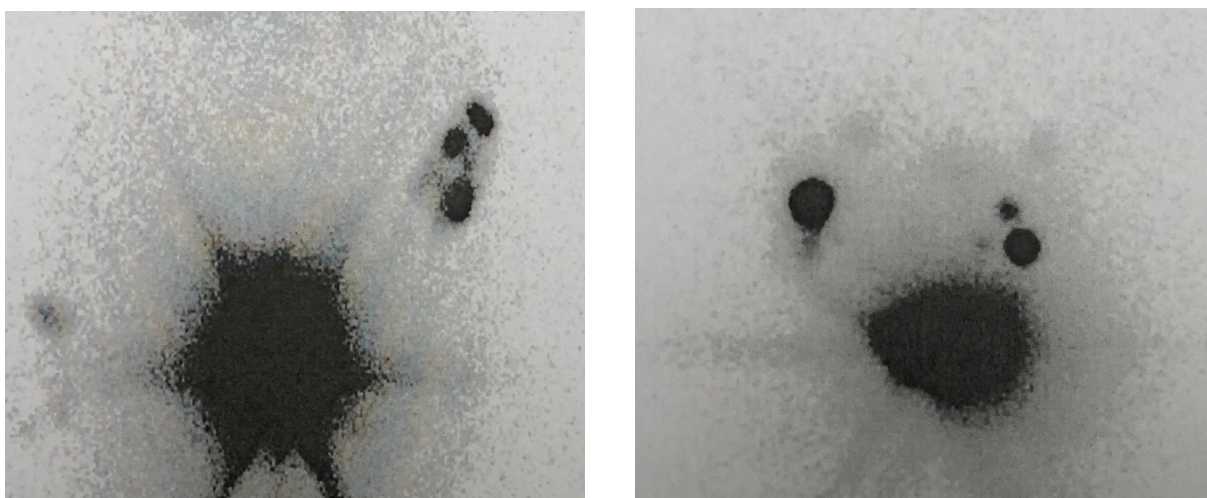
Заполнение камеры	7 бар, аргон
Напряжение на ионизационной камере	340 В
Объём камеры	Ø 60 x 250 мм
Свинцовая защита детектора	6,5 мм
Насыщение	37 ГБк (1Ки) по Тс-99m
Энергетический диапазон	25 кэВ ÷ 3 МэВ
Коэффициент температурной нестабильности	0,3% в пределах от 10 до 30°С
Линейность детектора	± 1%, но не более 0,2 мкКи
Воспроизводимость показаний	± 0,3% (1 мкКи) до 24 часов
Время срабатывания	1 ÷ 3 с
Диапазоны	1 кБк ÷ 40 ГБк
Вычитание фона	автоматическое
Длина соединительного кабеля	1,5 м
Масса детектора с защитой	7 кг
Напряжение питающей сети	200 ÷ 240 В
Частота питающей сети	50/60 Гц

**Рисунок 18.** Параметры радиометра РИС-А1 «Дозкалибратор».

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография выполнялась на аппарате Siemens e.Cam (Германия). Технические характеристики:

- Двойные цифровые детекторы с переменным углом высокого разрешения,
- Две кристалльные сборки толщиной 3/8 дюйма,
- Полуавтоматический коллиматорный обменник,
- Истинное прямоугольное поле зрения 15,25" x 21",
- Скорость вращения 0,33 - 3 оборота в 1 минуту,
- Обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения «E.soft 4.0 Clinical Functions».

Исследования проводилось в статическом режиме в течение пяти минут в двух проекциях (прямая, боковая).



**Рисунок 19.** Накопление радиофармпрепарата опухолью и сигнальными лимфатическими узлами.

Для интраоперационной фиксации сигнальных лимфатических узлов применялся аппарат Gamma Finder II (W.O.M. World Of Medicine GmbH, Германия), регистрирующий высокочастотные электромагнитные волны (гамма-лучи) от РФП ( $^{57}\text{Co}$ ;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ;  $^{123}\text{I}$ ;  $^{111}\text{In}$ ;  $^{131}\text{I}$ ) и преобразующий их в электронный импульс, что сопровождается визуальным и акустическим

сигналом. Прибор способен фиксировать изотопы в диапазоне энергии 140-360 КэВ. Gamma Finder II использовался в стандартном режиме. Интраоперационно анализировались данные с дисплея - cps (отсчеты в секунду).



**Рисунок 20.** Аппарат Gamma Finder II (W.O.M. World Of Medicine GmbH, Германия).

### **2.3. Процедура определения сигнальных лимфатических узлов**

За 3 часа до операции пациент транспортировался на лежащей каталке в комнату ожидания на территории лаборатории изотопных методов диагностики. Для сцинтиграфии СЛУ применялся препарат Tc99m - «Технефит» с диаметром частиц от 200 до 1000 нм. Разведение препарата проводилось за 10-20 минут до начала введения. Во флакон с Tc99m добавлялось 500-800 МБк элюата Tc99m и физиологический раствор в объёме 3 мл. Измерение активности раствора проводилось на дозкалибраторе РИС-А1 (НТЦ «Амплитуда», Россия). После приготовления радиоактивного фармакологического препарата (РФП) флакон энергично встряхивался в течение 10 минут.

За 30 минут до начала сканирования Tc99m вводился на глубину 1-2 мм перитуморально в четырех точках (на 12, 3, 6, 9 часов условного циферблата) в

количестве 80-120 МБк, РФП в суммарном объеме 1,0 мл. Для обработки места инъекции использовался раствор Cutasept (BODE Chemie GmbH, Германия). Для местного обезболивания на область предполагаемого введения РФП наносился Лидокаин в форме спрея 10% концентрации (Эгис, Венгрия). Введение осуществлялось при помощи инсулинового шприца емкостью 1 мл в положении пациентки лежа на спине. Сканирование производилось на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе E.Cam (Siemens, Германия) в статическом режиме в течение 5 минут в двух проекциях (прямой и боковой). При этом пациент мог находиться как в вертикальном положении, так и горизонтально, вплотную к детектору. Критерии определения СЛУ:

1. Визуализирована скинтиграфическая «дорожка» от места опухоли к лимфоузлу,
2. Ближайший лимфоузел от опухоли.

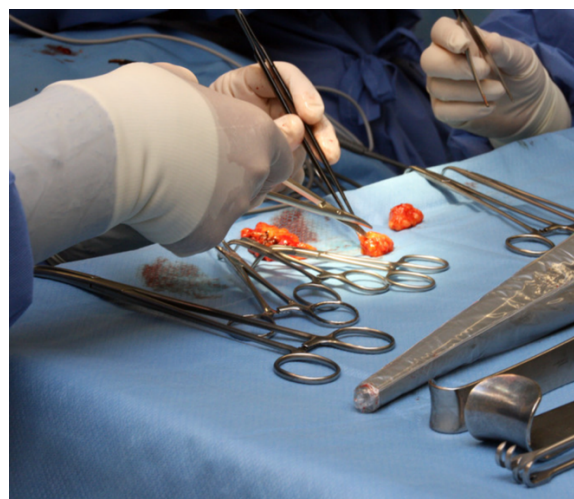
При отсутствии изображения лимфоузлов выполнялись дополнительные сканирования через 60, 90, 120 минут после введения.

Манипуляции по приготовлению РФП и введению его пациенту проводились в рентгенозащитной одежде (фартук, воротник, шапочка), стерильных перчатках. После окончания всех обследований и до начала операции пациент находился в отделении Изотопных методов диагностики в специализированной одноместной палате, оборудованной санитарным узлом.

В операционной первым этапом производилось удаление опухоли посредством операции вульвэктомии, подразумевающей удаление вульвы с подкожной жировой клетчаткой в пределах здоровых тканей до уровня фасции. Отступ от макроскопически определяемой границы здоровой ткани во всех случаях составлял не менее одного сантиметра. Следует отметить, что этот этап необходимо выполнять до поиска СЛУ, так как опухоль, содержащая Тс-99m, создаёт радиационный фон, что препятствует определению локализации лимфоузлов. Для увеличения точности кожа в паховых областях рассекалась на глубину 1-3 мм.



Интраоперационно поиск сигнальных лимфатических узлов производился с помощью прибора Gamma Finder II (W.O.M., Германия) в стандартном режиме. Локализованный ЛУ удалялся и отправлялся на срочное гистологическое исследование. В случае определения нескольких ЛУ сигнальным считался узел, расположенный ближе к опухоли. После удаления СЛУ направлялись на срочное гистологическое исследование. Материал анализировался путем оценки замороженных срезов. Все удаленные СЛУ в последующем подвергались дополнительному гистологическому исследованию.



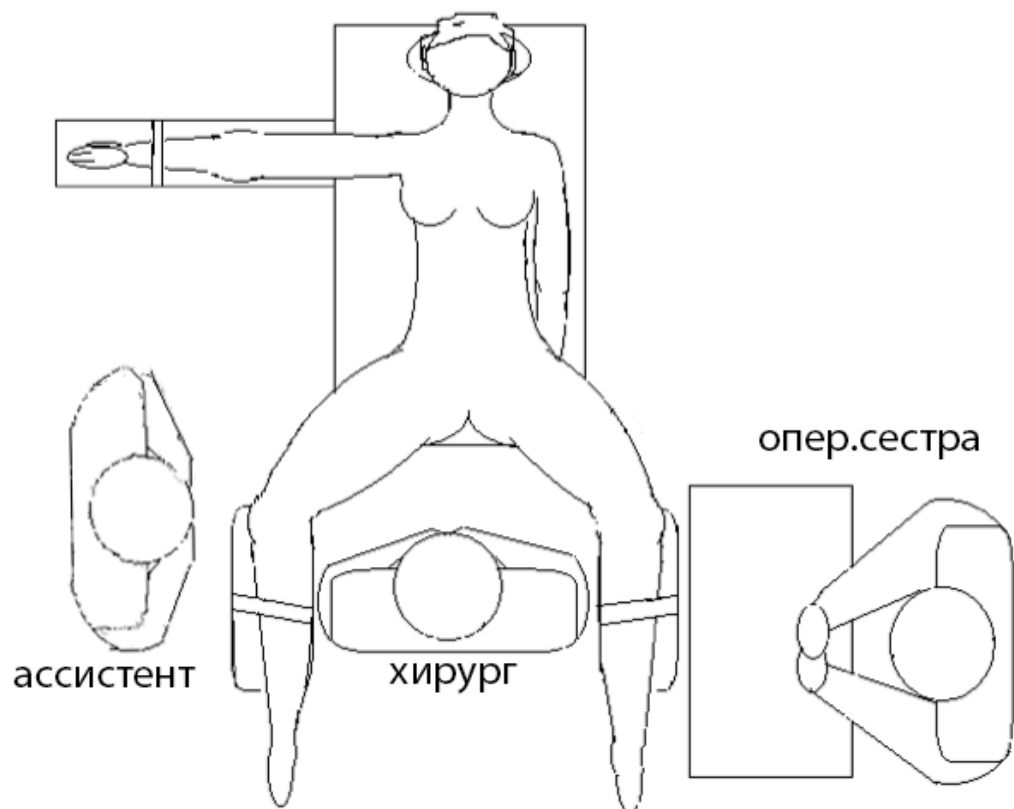
**Рисунок 21.** Поиск с помощью аппарата Gamma Finder II и удаление сигнального лимфатического узла.

Удаленный препарат транспортировался в комнату для выдержки и распада, где помещался в защитный контейнер на 61 час. По истечении вышеуказанного времени дозиметристом производился радиационный контроль с целью оценки уровня мощности радиоактивных отходов. За норму принималось значение излучения, не превышающее 1,0 мкЗв/ч.

При обращении с технологичными источниками излучения к допустимым относятся условия труда, при которых максимальная потенциальная эффективная доза не превышает 5 мЗВ/год, а максимальная эквивалентная доза в хрусталике глаза, коже, кистях и стопах не превышает

37,5, 125 и 125 мЗв/год. При этом гарантируется отсутствие детерминированных эффектов, а риск стохастических эффектов не превышает средних значений риска для условий труда на производствах, не относящихся к вредным и опасным. Такие условия труда относятся к допустимым, и максимальная потенциальная доза численно соответствует допустимой среднегодовой дозе технического облучения персонала.

На время выполнения операций членам операционной бригады выдавались индивидуальные средства защиты (фартук, шапочка, воротник, очки), термолюминесцентные индивидуальные дозиметры и кистевые дозиметры. Дозиметры были представлены испытательной лабораторией ООО «НТЦ «Экорант» при НИИРГ имени профессора П.В. Рамзаева. Схема расположения хирургической бригады представлена на рисунке 22.



**Рисунок 22.** Схема расположения операционной бригады во время операции.

## 2.4. Радиационная безопасность

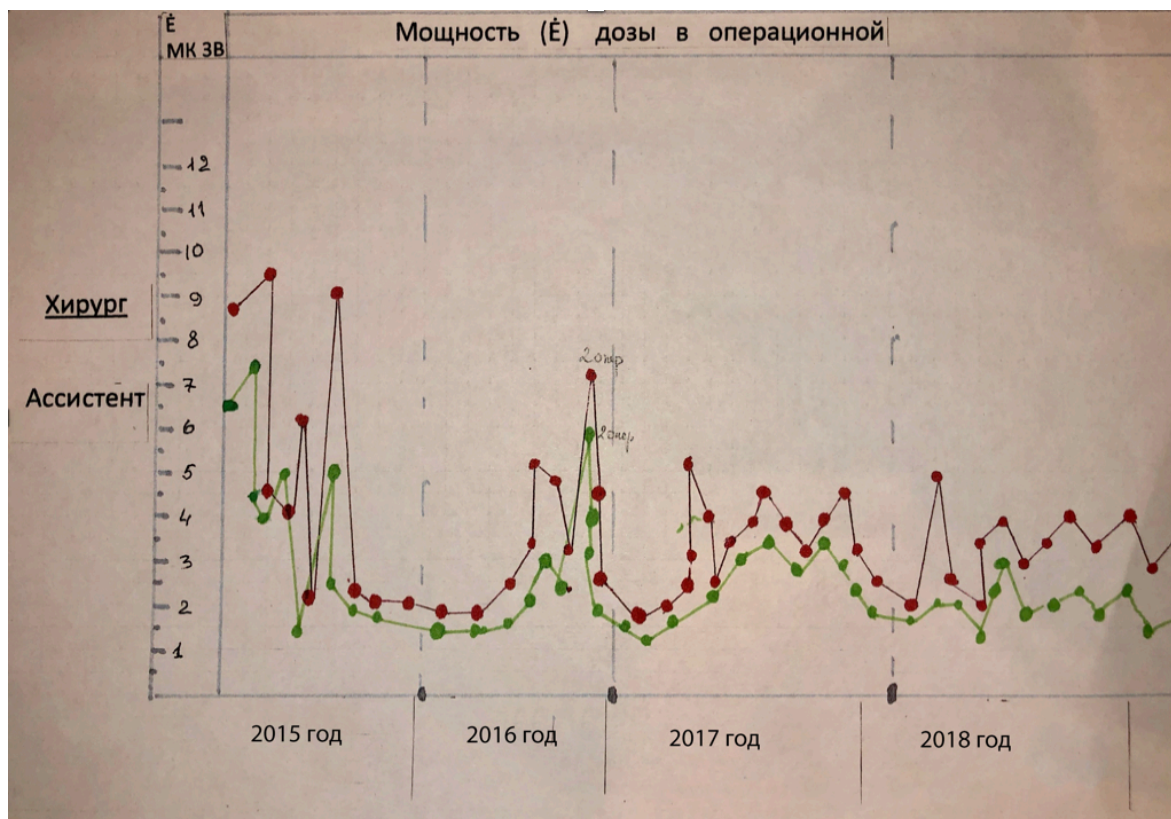
Дозиметрист службы радиационной безопасности присутствовал на всех операциях и осуществлял производственный контроль радиационной обстановки в операционной при работе с РФП, а именно замеры мощности дозы гамма-излучения на рабочих местах операционной бригады, рабочих поверхностях оборудования, медицинских инструментах, одежде, кожных покровах персонала, биологических и твердых отходах. Данные замеры заносились в протокол радиационного контроля операции. Результаты мощности эффективной дозы на рабочих местах операционной бригады представлены в таблице 11.

**Таблица 11.** Результаты мощности эффективной дозы на рабочих местах операционной бригады.

<b>Рабочее место</b>	<b>Среднее значение мощности дозы, мкЗв/ч</b>	<b>Максимальное значение мощности дозы, мкЗв/ч</b>	<b>Предельно допустимая доза мкЗв/ч</b>
<b>Хирург</b>	3,01	5,4	12
<b>Ассистент</b>	1,22	2,44	2,5
<b>анестезиолог</b>	0,62	1,01	2,5
<b>анестезистка</b>	0,24	1,1	2,5
<b>операционная сестра</b>	0,32	0,73	2,5

Значения эффективной дозы, полученной хирургами, ассистентами и операционной сестрой рассчитывались с учетом количества проведенных операций, времени пребывания и мощности дозы на рабочих местах и составило 0.22-0.23 мЗв. В пересчете на год данный показатель составляет в среднем 1мЗв. Мощность дозы рабочих поверхностей оборудования, медицинского инструментария, одежды и твердых отходов не превышала

значений естественного фона (0,12-0,18 мкЗв/ч), а значения мощности дозы биологических отходов после выдержки на распад – 0,3-0,4 мкЗв/ч. Графическое изображение мощности дозы, полученной хирургом и ассистентом во время операции представлена на рисунке 23.



**Рисунок 23.** Графическое изображение мощности дозы, полученной хирургом и ассистентом во время операции по годам.

## 2.5. Статистический метод

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего (в случае нормального распределения), а также при помощи медианы, 25 и 75 квантилей (иначе).

Для описания разных значений категориальных данных считаются абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц

частот, таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений).

Для сравнения влияния подгрупп по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличаются от нормального, использовались критерий Манна-Уитни.

Эффективность диагностических методов определяется следующими критериями: специфичность (Sp), чувствительность (Se), положительный прогностический показатель (+PV), отрицательный прогностический показатель (-PV), прогностическая ценность диагностического теста (+/- LR).

Статистическая обработка данных производилась в программе SPSS v.17.0. Характеристические кривые строились в Analyze-It v.2.21 Excel 12+.

## ГЛАВА III: ФАКТОРЫ РИСКА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ВУЛЬВЫ В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

В данной главе оцениваются факторы риска, обуславливающие метастазирование рака вульвы в регионарные лимфатические узлы.

Согласно классификации TNM 7-го издания при РВ регионарными считаются лимфатические узлы пахово-бедренного коллектора. В результате статистического анализа 252 случаев хирургического лечения больных раком вульвы нам удалось установить факторы, достоверно влияющие на частоту метастазирования в ЛУ.

### 3.1. Гистологический тип опухоли

Прослеживается взаимосвязь между гистологическим типом опухоли и частотой метастазирования. При низкодифференцированном раке опухолевые клетки обнаруживались в регионарных лимфоузлах чаще всего – 85,7% (N=6) (p=0,066), при плоскоклеточном неороговевающем раке – в 20,6% (N=6), при плоскоклеточном ороговевающим - в 34,7% (N=70).

**Таблица 12.** Сопоставление гистотипа опухоли с наличием метастазов в лимфоузлах

Гистотип	Метастазы в лимфоузлах		
	<i>Нет</i>	<i>Есть</i>	<i>всего</i>
Плоскоклеточный ороговевающий	132 (65,3±3,3%)	70 (34,7±3,3%)	202
Плоскоклеточный неороговевающий	23 (79,3±7,5%)	6 (20,7±7,5%)	29
Низкодифференцированный	1 (14,3±13,2%)	6 (85,7±13,2%)	7
Аденокарцинома	6 (75,0±15,3%)	2 (25,0±21,7%)	8

Гистотип	Метастазы в лимфоузлах		
	<i>Нет</i>	<i>Есть</i>	<i>всего</i>
Рак Педжета	2 (100±0%)	0±0%	2
Болезнь Боуэна	3 (75,0±21,7%)	1 (25,0±21,7%)	4
Всего	167	85	252

По нашим данным самым низким потенциалом метастазирования обладают рак Педжета и болезнь Боуэна. В первом случае не отмечено случаев вторичного поражения лимфоузлов. Во втором - одна пациентка имела единственный метастаз.

### 3.2. Локализация опухоли

Учитывая особенности лимфооттока, различная локализация опухолей вульвы подразумевает различие в частоте поражения лимфоузлов. Одним из первых ученых, установивших данную закономерность, был Я.В.Бохман. В нашем же исследовании значимо чаще метастазы определялись при тотальном поражении вульвы (57,1%) и клитора (56,9%) ( $p=0,0029$ ). При расположении опухоли на больших и малых половых губах лимфоузлы были вовлечены в 37,3% и 31,8% соответственно.

**Таблица 13.** Сопоставление локализации опухоли с наличием метастазов в лимфоузлах.

Локализация	Метастазы в лимфоузлах		Всего
	<i>Нет</i>	<i>Есть</i>	
Малые половые губы	19 (70,4±8,8%)	8 (29,6±8,8%)	27
Большие половые губы	86 (66,2±4,2%)	44 (33,9±4,2%)	130

Клиитор	28 (43,1±6,1%)	37 (56,9±6,1%)	65
Вся вульва	9 (42,9±10,8%)	12 (57,1±10,8%)	21
Бартолинева железа	6 (66,7±15,7%)	3 (33,3±15,7%)	9
Всего	148	104	252

Также установлена взаимосвязь между локализацией опухоли и числом метастазов. При расположении опухоли на малых половых губах чаще зарегистрировано поражение одного лимфатического узла (14,8%). Два лимфоузла были вовлечены в опухолевый процесс в 7,4% наблюдений. В случаях, когда опухоль находилась на больших половых губах один, или два лимфатических узла поражались с одинаковой частотой (11,5%). Три и более метастаза чаще встречались при заболевании клитора и массивном поражении вульвы – 27,8% и 42,1% (различия статистически значимы, хи-квадрат – 4,18).

**Таблица 14.** Сопоставление локализации опухоли с количеством метастазов в ЛУ.

Локализация	Количество метастазов				Всего
	<i>Нет</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3 и более</i>	
Малые пол. Губы	19 (70,4±8,8%)	4 (14,8±6,8%)	2 (7,4±5,0%)	2 (7,4±5,0%)	27
Большие пол. Губы	86 (66,2±4,2%)	15 (11,5±2,8%)	15 (11,5±2,8%)	14 (10,8±2,7%)	130
Клиитор	28 (43,1±6,1%)	9 (13,8±4,3%)	10 (15,4±4,5%)	18 (27,8±5,6%)	65
Вся вульва	9 (42,9±10,8%)	1 (4,8±4,6%)	2 (9,4±6,4%)	9 (42,9±10,5%)	21
Бартолинев. Железы	6 (66,7±15,7%)	2 (22,2±13,9%)	0	1 (11,1±10,5%)	9



### 3.3. Размер опухоли

Определена зависимость частоты метастазирования от размера первичной опухоли вульвы ( $p=0,0003$ ). Метастазы отсутствовали лишь в группе больных с опухолью менее одного см ( $N=16$ ). При диаметре опухоли от одного до полутора см вторичное поражение ЛУ зарегистрировано в 2 из 16 наблюдений, что составило 11%. Размер опухоли от полутора до двух см сопровождался метастазированием в 26,3% ( $N=10$ ). Значительно чаще опухолевые изменения в лимфатических узлах обнаруживались в группе больных с диаметром новообразований более двух сантиметров в 38,3% ( $N=69$ ).

**Таблица 15.** Сопоставление диаметра опухоли с наличием метастазов в ЛУ.

Диаметр	Метастазы в лимфоузлах	
	<i>нет</i>	<i>есть</i>
До 1 см	16 (100%)	0
1-1,5 см	16 (88,9±7,4%)	2 (11,1±7,4%)
1,5-2 см	28 (73,7±7,1%)	10 (26,3±7,1%)
> 2 см	111 (61,7±3,6%)	69 (38,3±3,6%)
Всего	171	81

При сопоставлении диаметра опухоли и числа метастазов в пахово-бедренные лимфоузлы выявлено, что вероятность метастазирования увеличивается пропорционально размеру новообразования (хи-квадрат=5,9). При диаметре опухоли более двух см метастазы наблюдались в 38,3% ( $N=69$ ) по сравнению с 26,3% ( $N=10$ ) при диаметре 1,5 – 2,0 см и 0% при опухоли менее 1 см. Количество метастазов также оказалось наибольшим в группе пациентов с опухолью более 2 см. Три и более лимфоузла были поражены в 16,7% ( $N=30$ ) случаев. Сводные данные представлены в таблице.

**Таблица 16.** Сопоставление диаметра опухоли и количества метастазов в лимфоузлах.

Диаметр	Количество метастазов				
	<i>Нет</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3 и более</i>	<i>всего</i>
До 1 см	16 (100%)	0	0	0	16
1-1,5 см	16 (88,9±7,4%)	1 (5,5±5,4%)	1 (5,5±5,4%)	0	18
1,5-2 см	28 (73,7±7,1%)	4 (10,5±5,0%)	1 (2,6±2,6%)	5 (13,2±5,5%)	38
> 2 см	111 (61,7±3,6%)	20 (11,1±2,3%)	19 (10,6±2,3%)	30 (16,6±2,8%)	180
Всего	171	25	21	35	252

### 3.4. Глубина инвазии опухоли

Глубина инвазии опухоли является не менее важным фактором, обуславливающим метастазирование рака вульвы ( $p < 0,0001$ ). В группе пациентов с инвазией менее 5 мм вторичные изменения в лимфоузлах выявлены в 12,5% наблюдений ( $N=17$ ). При инвазии 5 - 10 мм частота метастазирования составила 20,6% ( $N=14$ ) и 43,8% ( $N=21$ ) при инвазии более 10 мм. Количество пораженных лимфатических узлов так же варьировалось и закономерно оказалось в выше в группе с инвазией опухоли более одного см, где более трех метастазов имели 11,1% пациентов.

**Таблица 17.** Сопоставление инвазии опухоли и количества метастазов.

<b>Инвазия</b>	<b>Количество метастазов</b>				<b>всего</b>
	<i>Нет</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3 и более</i>	
До 5 мм	119 (87,5±2,8%)	3 (2,2±1,3%)	9 (6,6±2,1%)	5 (3,7±1,6%)	136
5-10 мм	54 (79,4±4,9%)	6 (8,8±3,4%)	3 (4,4±2,5%)	5 (7,4±3,2%)	68
> 10 мм	27 (56,2±7,2%)	16 (33,4±6,8%)	0	5 (10,4±4,4%)	48
Всего	200	25	12	15	252

При расчете рисков метастазирования рака вульвы в регионарные лимфоузлы необходимо проведение многофакторного анализа, то есть оценки влияния сочетания наиболее значимых факторов риска у одной больной. Мы оценили частоту метастазирования в лимфоузлы в зависимости от двух факторов: размера и глубины инвазии опухоли. В эту группу были включены 107 больных, которым выполнена расширенная вульвэктомия, то есть наблюдения, в которых состояние ЛУ было подтверждено результатами морфологического исследования. Установлено, что при размере новообразования до двух сантиметров вероятность метастазирования варьирует в зависимости от инвазии. Из 45 больных с диаметром опухоли до 2 см и глубиной инвазии до 5 мм вторичные изменения в ЛУ зарегистрированы лишь в одном (2,2%) наблюдении. Для сравнения в группе пациентов с инвазией 5-10 мм и диаметре до 2 см частота метастазирования составила 8,3% (N=6), существенно возрастая при размере опухоли более двух сантиметров. При инвазии более 5 мм и диаметре 1,0 – 2,0 см частота вторичного поражения ЛУ оказалась почти одинаковой и в среднем составила 4,2%. В случаях, где опухоль превышала размер 2,0 см вторичные изменения в ЛУ регистрировались

значительно чаще: до 5мм – в 20,8% (N=15), 5-10 мм – в 23,6% (N=17) и при инвазии более одного сантиметра – в 36,1% (N=26) наблюдений (критерий хи-квадрат=4,73).

**Таблица 18.** Сопоставление частоты метастазирования рака вульвы в регионарные лимфатические узлы с размером опухоли и глубиной инвазии.

<b>Инвазия</b>	<b>Диаметр</b>			
	<i>до 10 мм</i>	<i>10 – 15 мм</i>	<i>15 – 20 мм</i>	<i>более 20 мм</i>
до 5 мм	0	0	1	3
5 – 10 мм	0	3	3	5
более 10 мм	1	2	4	7

Таким образом, при соблюдении двух критериев (размер опухоли <2 см и глубина инвазии <5 мм) частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы оказалась минимальной. В единственном случае метастатического поражения пахового ЛУ опухоль локализовалась в области клитора.

В результате предпринятого нами исследования могут быть предложены следующие критерии минимального РВ, при соблюдении которых возможно отказаться от расширения объема операции без ущерба ее радикальности:

- размер опухоли до 2 см;
- инвазия до 5 мм;
- локализация опухоли вне клитора;
- отсутствие мультифокальных очагов роста.

Общее количество таких больных в нашем исследовании составило 17,9%.

### 3.5. Выживаемость

Все больные прослежены в срок не менее 5 лет. Установлена взаимосвязь между выживаемостью и проанализированными ранее факторами риска метастазирования в лимфатические узлы.

При оценке гистотипа опухоли обнаружено, что наибольшая пятилетняя выживаемость зарегистрирована для аденокарциномы – 75,3%, для плоскоклеточного рака она составила 69,1% и для низкодифференцированных опухолей – 33,3%.

Возраст оказался не менее значимым прогностическим фактором. Наилучшая общая и безрецидивная выживаемость продемонстрированы в возрастной группе 41-50 лет. Наибольшее число больных ретроспективной группы имели возраст 61-70 лет. Для данной категории безрецидивная выживаемость составила  $47,0 \pm 5,3\%$ , а общая –  $59,4 \pm 5,2\%$ .

**Таблица 19.** Пятилетняя выживаемость больных в разных возрастных группах.

<b>Возр. группы</b>	<b>Общая выживаемость, %</b>	<b>Безрецидивная выживаемость, %</b>
До 40 лет	$70,0 \pm 10,8$	$83,3 \pm 8,8$
41-50 лет	$94,1 \pm 4,4$	$91,6 \pm 5,2$
51-60 лет	$81,2 \pm 5,9$	$63,9 \pm 7,2$
61-70 лет	$59,4 \pm 5,2$	$47,0 \pm 5,3$
Более 70 лет	$54,6 \pm 5,9$	$39,3 \pm 5,8$

Известно, что одним из наиболее важных и прогностически значимых факторов метастазирования рака вульвы в регионарные ЛУ является инвазия опухоли. По нашим данным 5-летняя безрецидивная выживаемость значительно снижалась при глубине инвазии более одного сантиметра и

составила  $44,4 \pm 7,2\%$  по сравнению с  $84,6 \pm 4,4\%$  в группе пациентов с инвазией 0,5-1,0 см и  $85,8 \pm 2,3\%$  в группе пациентов с инвазией до 0,5 сантиметров. Однако, общая 5-летняя выживаемость оказалась наиболее высокой лишь в группе больных с инвазией до 0,5 см и составила  $84,6 \pm 3,1\%$ . Среди пациентов с инвазией 0,5-1,0 см и более 1,0 см она составила  $76,4 \pm 5,1\%$  и  $53,9 \pm 7,2\%$  соответственно.

**Таблица 20.** Пятилетняя выживаемость в зависимости от глубины инвазии опухоли.

	Глубина инвазии		
	<i>До 5 мм</i>	<i>5-10 мм</i>	<i>&gt; 10 мм</i>
5-летняя выживаемость (%)	$84,6 \pm 3,1$	$76,4 \pm 5,1$	$53,9 \pm 7,2$
5-летняя безрецидивная выживаемость (%)	$85,8 \pm 2,3$	$84,6 \pm 4,4$	$44,4 \pm 7,2$

Размер опухоли также влиял на прогноз. Пятилетняя безрецидивная выживаемость была достоверно выше у пациентов с опухолью до одного сантиметра и составила  $87,5 \pm 8,3\%$  по сравнению с  $66,7 \pm 11,1\%$  у пациентов с опухолью 1-1,5 см,  $61,9 \pm 7,9\%$  при новообразованиях 1,5-2,0 см и  $58,7 \pm 3,7\%$  при размере опухоли более двух сантиметров. Однако, значимые различия в общей 5-летней выживаемости прослеживались лишь у пациентов с опухолью более двух сантиметров. В этом случае выживаемость снижалась до  $62,2 \pm 3,6\%$  по сравнению с  $91,7 \pm 6,5\%$  при размере опухоли до полутора сантиметров и  $84,3 \pm 5,9\%$  при опухоли 1,5-2,0 см.

**Таблица 21.** Зависимость выживаемости от диаметра опухоли.

	Диаметр опухоли			
	<i>до 1 см</i>	<i>1-1,5 см</i>	<i>1,5-2 см</i>	<i>&gt; 2 см</i>
5-летняя безрецидивная выживаемость (%)	$87,5 \pm 8,3$	$66,7 \pm 11,1$	$61,9 \pm 7,9$	$58,7 \pm 3,7$
5-летняя выживаемость (%)	$91,7 \pm 6,9$	$91,7 \pm 6,5$	$84,3 \pm 5,9$	$62,2 \pm 3,6$

Влияние числа метастазов на безрецидивную и общую выживаемость было продемонстрировано в ряде клинических исследований. Для более удобной стратификации мы использовали отношение метастатически измененных лимфоузлов к общему числу удаленных лимфоузлов. Данный параметр оценивает не только частоту вторичного поражения ЛУ, но и качество хирургического стадирования.

В соответствии со значениями общего числа удаленных лимфоузлов пациенты были разделены на три группы риска: 0% (60,8%), 0-20% (23,4%) и более 20% (15,8%). Такая градация была предложена Kunos S. et al. [108]. Оценивалось отношение метастатически измененных ЛУ к общему числу удаленных ЛУ. Данный показатель увеличивался пропорционально увеличению размера и уменьшению дифференцировки опухоли. Пятилетняя выживаемость была ниже в случае выявления метастазов в ЛУ и составила 65,3% по сравнению с 88,9% в группе, где ЛУ были интактны ( $p < 0,001$ ). Также 5-летняя выживаемость отличалась в группах 0%, 0-20% и более 20% и составила 68,1%, 35,4%, и 29,3% соответственно ( $p < 0,001$ ). При более детальном рассмотрении безрецидивной выживаемости мы выявили различия в частоте местных и отдаленных рецидивов. Данные представлены в таблице ниже.

**Таблица 22.** Выживаемость в зависимости от показателя отношения метастатически измененных ЛУ к общему числу удаленных ЛУ.

	Отношение метастатически измененных ЛУ к общему числу удаленных ЛУ		
	0 %	0-20%	более 20%
Безрецидивная выживаемость (местный рецидив)	73,1 %	52,8 %	49,7 %
Безрецидивная выживаемость (отдаленный рецидив)	97,2 %	65,7 %	50,3 %

## ГЛАВА IV: ИНФОРМАТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВУЛЬВЫ

Как было продемонстрировано в предыдущем разделе исследования, приблизительно у 70% больных раком вульвы имеется достаточно высокий риск метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Учитывая пожилой возраст и отягощенный соматический статус большинства пациенток, клиницистам необходимо иметь четкие обоснования к выполнению расширенных хирургических вмешательств.

В настоящей главе описаны результаты информативности УЗИ и МРТ в диагностике состояния регионарных лимфатических узлов при раке вульвы. Эффективность УЗИ и МРТ оценивали из расчета чувствительности и специфичности. Оценка проводилась на примере ретроспективной группы больных в количестве 107 человек (42,5%), кому после диагностических исследований выполнялась пахово-бедренная лимфодиссекция.

Возрастная характеристика группы больных, подвергшихся УЗИ и МРТ диагностике, представлена в таблице.

**Таблица 23.** Характеристика группы больных, подвергшихся УЗИ и МРТ диагностике (N=107).

Возраст	МРТ и УЗИ		Только УЗИ	
	Количество больных			
	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Менее 55 лет	2	1,9±1,3%	2	1,9±1,3%
56-60 лет	4	3,7±1,8%	5	4,7±2,0%
61-65 лет	12	11,2±3,1%	10	9,3±2,8%
66-70 лет	16	15,0±3,4%	19	17,8±3,7%
71-75 лет	18	16,8±3,6%	13	12,1±3,16%
76-80 лет	2	1,9±1,3%	3	2,8±1,6%



Возраст	МРТ и УЗИ		Только УЗИ	
	Количество больных			
	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Более 81 лет	0	0%	1	0,9±0,93%
Всего	54	50,5±4,8%	53	49,5±4,8%

Наиболее часто регистрируемый возрастной диапазон пациенток, подвергшихся обследованию с помощью УЗИ и МРТ, был на уровне 71-75 лет (16,8%, N=18), с помощью УЗИ – 66-70 лет (17,8%, N=19). Средний возраст больных рассматриваемой группы в первом случае составил  $72,1 \pm 12,4$  года, во втором –  $69,4 \pm 7,4$  лет. Хорошо известно, что в этом возрасте концентрируются выраженные, зачастую декомпенсированные сопутствующие заболевания.

Распределение группы больных, подвергшихся расширенной вульвэктомии, по стадиям патологического процесса представлено в таблице.

**Таблица 24.** Распределение пациентов в зависимости от стадии рака вульвы, установленной при клиническом обследовании (N=107).

Стадия заболевания		Количество больных	
		<i>абс.</i>	<i>%</i>
T2N0M0	Стадия II	35	32,7±4,5%
T1N1aM0	Стадия IIIA	47	43,9±4,8%
T1N1bM0		10	9,3±2,8%
T2N1aM0		5	4,7±2,0%
T2N1bM0		4	3,7±1,8%
T3N1aM0		Стадия IVA	3
T3N1bM0	2		1,9±1,3%
T3N1M1	Стадия IVB	1	0,9±0,9%

Размер опухоли варьировал от 14 до 35 мм. Метастатическое поражение лимфоузлов установлено в 65,4% случаев.

По гистологическому типу патологического процесса больные распределились следующим образом.

**Таблица 25.** Распределение пациентов в зависимости от гистологического типа рака вульвы (N=107).

Гистологический тип рака вульвы	Количество больных	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Плоскоклеточный рак	97	90,6±2,8%
Базальноклеточный рак	2	1,9±1,3%
Низкодифференцированная опухоль	5	4,7±2,0%
Аденокарцинома	3	2,8±1,6%

Преимущественно встречался плоскоклеточный рак – 90,6±2,8% (N=97). Аденокарцинома зарегистрирована в 2,8±1,6% (N=3), низкодифференцированная опухоль в 4,7±2,0%, (N=5), базальноклеточный рак в 1,9±1,3% (N=2).

Распределение группы больных по локализации патологического процесса представлено в таблице.

**Таблица 26.** Распределение пациентов в зависимости от локализации рака вульвы (N=107).

Локализация патологического процесса	Количество больных	
	абс.	%
Большие половые губы	66	61,7±4,7%
Малые половые губы	9	8,4±2,7%
Клитор	28	26,2±4,2%
Бартолиневая железа	3	2,8±1,6%
Вся вульва	1	0,9±0,9%

По локализациям опухоли распределились следующим образом: большие половые губы – 61,7±4,1% (N=66), малые половые губы – 8,4±2,7% (N=9), клитор – 26,2±4,2% (N=28), бартолиневая железа – 2,8±1,6%, (N=3), вся вульва – 0,9±0,9% (N=1).

Комплексное УЗИ проводилось для всех пациентов на приборе Esaote MyLab Class C, Италия. Для визуализации поверхностных паховых лимфоузлов применяли высокочастотное (7-15 МГц) УЗ-исследование. Связывающий гель наносили на кожу обеих паховых областей, преобразователь наносили на всю область паха, документируя наличие, размер, форму и количество узлов во всех областях. Узлы, кажущиеся овальными со значительным количеством жировой клетчатки и минимальным количеством лимфоидной ткани, считались доброкачественными или реактивными; узлы с более круглой или нерегулярной конфигурацией и с потерей центрального хиларного жира считались подозрительными или злокачественными. Общий статус ЛУ в каждой паховой

области разделен на доброкачественный, подозрительный или злокачественный.

МРТ органов малого таза 54 пациентам проводилась на томографе Philips (Intera). Стандартный протокол МРТ для визуализации таза при раке вульвы использует осевые T1-взвешенные изображения быстрого спинного эха (FSE) с большим FOV для оценки всего таза и верхней части живота на предмет лимфаденопатии.

При клиническом обследовании метастазы в паховые лимфоузлы при УЗ исследовании диагностированы у 58 больных (54,2%). Из них метастазы слева выявлены в 27,6% (N=16) случаях, справа – 34,5% (N=20) случаев, в остальных 37,9% (N=22) случаях обнаружено двухстороннее поражение лимфатических узлов.

В настоящем исследовании по данным УЗИ в 70,7% (N=41) наблюдений выявлены метастатически измененные лимфоузлы небольших размеров (диаметр от 0,5 до 1,0 см), для которых характерны округлая форма и отражения пониженной интенсивности.

В 22,4% (N=13) случаях размеры лимфоузла составили от 1,1 × 0,9 см до 3,8 × 2,7 см, преобладали округлая или овальная форма и отражения пониженной интенсивности. У 6,9 (N=4) больных выявлены размеры лимфоузла более 3,9 × 2,8 см, лимфоузлы сливались в пакеты и конгломераты, которым были присущи неправильная форма и неоднородность эхоструктуры.

**Таблица 27.** Распределение пациентов в зависимости от диаметра лимфоузла по данным УЗИ-диагностики (N=58).

Диаметр лимфоузла	Количество больных	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
от 5 до 10 мм	41	70,7±6
от 11 × 9 мм до 38 × 27 мм	13	22,4±6
более 39 × 28 мм	4	6,9±3

На УЗИ при метастатическом поражении форма лимфоузла становилась более округлой – соотношение размеров длинной оси к короткой  $<2$ . Кроме того, частым изменением пораженных лимфоузлов была потеря лимфоузлами жировых ворот, а также утолщение, повышенная гипоэхогенность или выпячивание коркового слоя.

В остальных 45,8% (N=49) случаях по результатам УЗИ метастазы в регионарных узлах обнаружены не были. При этом в 11,2% (N=12) случаях наличие метастазов в лимфатических узлах выявлено при проведении МРТ. Данные о количестве узлов, выявленных при УЗИ диагностике представлены в таблице ниже.

**Таблица 28.** Распределение пациентов в зависимости от количества обнаруженных вторично измененных лимфоузлов по данным УЗИ (N=107).

Количество пораженных лимфоузлов	Количество больных	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Один пораженный метастазами лимфатический узел	34	31,8±4,5
Два пораженных лимфоузла	24	22,4±4,0
Метастазы отсутствуют	49	45,8±4,8

Один пораженный лимфатический узел обнаружен в 31,8±4,5% случаев (N=34). Два пораженных лимфоузла выявлены у 22,4±4,0% (N=24).

Частота двухсторонней детекции в данной группе составила 7,5±2,5% (N=8). В остальных случаях пораженные лимфоузлы были обнаружены лишь с одной стороны практически в одинаковом соотношении: слева – в 25,2±4,2% (N=27), справа – в 21,5±4,0% (N=23) (таблица 29).

**Таблица 29.** Распределение пациентов в зависимости от стороны обнаружения метастатически измененных лимфоузлов по результатам УЗИ (N=107)

Количество пораженных лимфоузлов	Количество больных	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Слева	27	25,2±4,2
Справа	23	21,5±4,0
Двухсторонняя детекция	8	7,5±2,5
Метастазы отсутствуют	49	45,8±4,8

Данные о количестве узлов, выявленных при МРТ диагностике представлены в таблице 30.

**Таблица 30.** Распределение пациентов в зависимости от количества обнаруженных метастатически измененных лимфоузлов по данным МРТ диагностики (N=54).

Количество пораженных лимфоузлов	Количество больных	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Один пораженный метастазами лимфатический узел	22	40,7±7,1
Два и более пораженных лимфоузла	14	25,9±6,4
Метастазы отсутствуют	18	33,4±6,1

Один пораженный лимфатический узел по данным МРТ обнаружен в 40,7±7,1% случаев (N=22). Из них 12 случаев подтверждены окончательным

морфологическим исследованием. Два пораженных лимфоузла выявлены у 25,9±6,4% (N=14).

Частота двухсторонней детекции в данной группе составила 5,5±3,7% (N=3). В остальных случаях пораженные лимфоузлы были обнаружены лишь с одной стороны: слева – в 27,8±6,1% (N=15), справа – в 33,3±6,5% (N=18).

**Таблица 31.** Распределение пациентов в зависимости от стороны обнаружения метастатически измененных лимфоузлов по результатам МРТ (N=54).

Количество пораженных лимфоузлов	Количество больных	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Слева	15	27,8±6,1
Справа	18	33,3±6,4
Двухсторонняя детекция	3	5,5±3,7
Метастазы отсутствуют	18	33,3±6,5

Наиболее значимыми проявлениями на МРТ для выявления вторичной лимфаденопатии были наблюдения нерегулярности контура лимфатического узла, кистозного изменения в лимфатическом узле, диаметра короткой оси, превышающего 15 мм, и ненормального соотношения длины и диаметра короткой оси. В 3 случаях на МРТ были также обнаружены метастатически измененные лимфоузлы небольших размеров, поражение которых впоследствии не подтвердилось, а у 2 пациенток метастатическое поражение ЛУ подтверждено гистологически, наличие которых во время проведения МРТ диагностики не подтверждалось.

По результатам исследования установлено, что при МРТ обнаружено 36 положительных проб, из них истинно положительный диагноз при МРТ был выявлен в 33 случаях, ложноположительный – в 3 случаях. Из 18

отрицательных результатов 2 оказалось ложноотрицательными и 16 истинно отрицательными. При УЗИ обнаружено 58 положительных проб, из них истинно положительный диагноз был выявлен в 53 случаях, ложноположительный – в 5 случаях. Из 49 отрицательных результатов 12 оказалось ложноотрицательными и 37 истинно отрицательными.

На основании вышесказанного рассчитаем чувствительность и специфичность МРТ И УЗИ, как методов диагностики вторичных изменений в ЛУ.

Чувствительность рассчитывали по формуле 1:

$$(N(\text{ИП}) / (N(\text{ИП})+N(\text{ЛО}))) * 100 \text{ (1), где}$$

ИП - истинно положительный диагноз

ЛО – ложно отрицательный диагноз

Так, истинно положительный диагноз при МРТ был выявлен в 33 случаях, ложно отрицательный диагноз – 2. Чувствительность МРТ составила 94%.

Истинно положительный диагноз при УЗИ был выявлен в 53 случаях, ложно отрицательный диагноз – в 12 случаях. Чувствительность УЗИ составила 81%.

Специфичность рассчитывали по формуле 2:

$$(N(\text{ИО}) / (N(\text{ИО})+N(\text{ЛП}))) * 100 \text{ (2), где}$$

ИО – истинно отрицательный диагноз

ЛП – ложно положительный диагноз

Так, истинно отрицательный диагноз при МРТ был выявлен в 16 случаях, ложно положительный диагноз – в 3 случаях. Специфичность МРТ составила 84%.

Истинно отрицательный диагноз при УЗИ был выявлен в 37 случаях, ложно положительный диагноз – в 5 случаях. Специфичность УЗИ составила 88%.



Следует отметить, что УЗИ и МРТ позволили определить локализацию, размеры, количество патологически измененных регионарных лимфатических узлов, что было важно для планирования последующего лечения.

Наше исследование показывает, что ультразвук является чувствительным инструментом неинвазивной оценки состояния паховых лимфатических узлов. Однако отрицательный результат диагностики не может быть надежным критерием ввиду низкой чувствительности метода. Не стоит забывать, что рецидив в паховых ЛУ оказывается в большинстве случаев фатальным, несмотря на проводимое лечение. На основе наших наблюдений, а также данных доступной литературы, можно сделать заключение об относительно низкой чувствительности и специфичности УЗИ (81% и 88% соответственно), а также низкой чувствительности и специфичности МРТ (94% и 84% соответственно) по отношению к патологическим изменениям в регионарных лимфатических узлах.

## ГЛАВА V: РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВУЛЬВЫ

В настоящей главе описаны результаты интраоперационного определения сигнальных лимфатических узлов у больных раком вульвы.

В исследование включены 46 больных плоскоклеточным раком вульвы I FIGO стадии. Размер опухоли во всех случаях не превышал 4 см в наибольшем измерении. Пациенты с явными метастазами в пахово-бедренных лимфоузлах по результатам инструментального и клинического обследования в исследование не включались.

Первой группе пациентов в количестве семи человек после детекции и срочного гистологического исследования СЛУ проводилась пахово-бедренная лимфодиссекция вне зависимости от результатов интраоперационного исследования ЛУ. Выполнялись эти операции с целью подтверждения достоверности примененной методики определения СЛУ. Данные по определению представлены в таблице.

**Таблица 32.** Характеристика группы больных с двухсторонней пахово-бедренной лимфодиссекцией после СЛН.

№	Возраст	Размер опухоли, мм	Локализация	Результат интраоперационного определения	Результат окончательного гистологического исследования	Совпадение результатов
1	71	15	Срединная	мтс не выявлены	мтс не выявлены	да
2	56	26	Слева	мтс не выявлены	мтс не выявлены	да
3	80	35	Слева	мтс слева	мтс слева	да
4	73	30	Справа	мтс справа	мтс справа	да

№	Возраст	Размер опухоли, мм	Локализация	Результат интраоперационного определения	Результат окончательного гистологического исследования	Совпадение результатов
5	65	14	Срединная	МТС не выявлены	МТС не выявлены	да
6	69	29	Срединная	МТС слева	МТС слева	да
7	77	24	Справа	МТС не выявлены	МТС не выявлены	да

Так, возрастной диапазон пациенток был на уровне 56-80 лет. Размер опухоли варьировал от 14 до 35 мм.

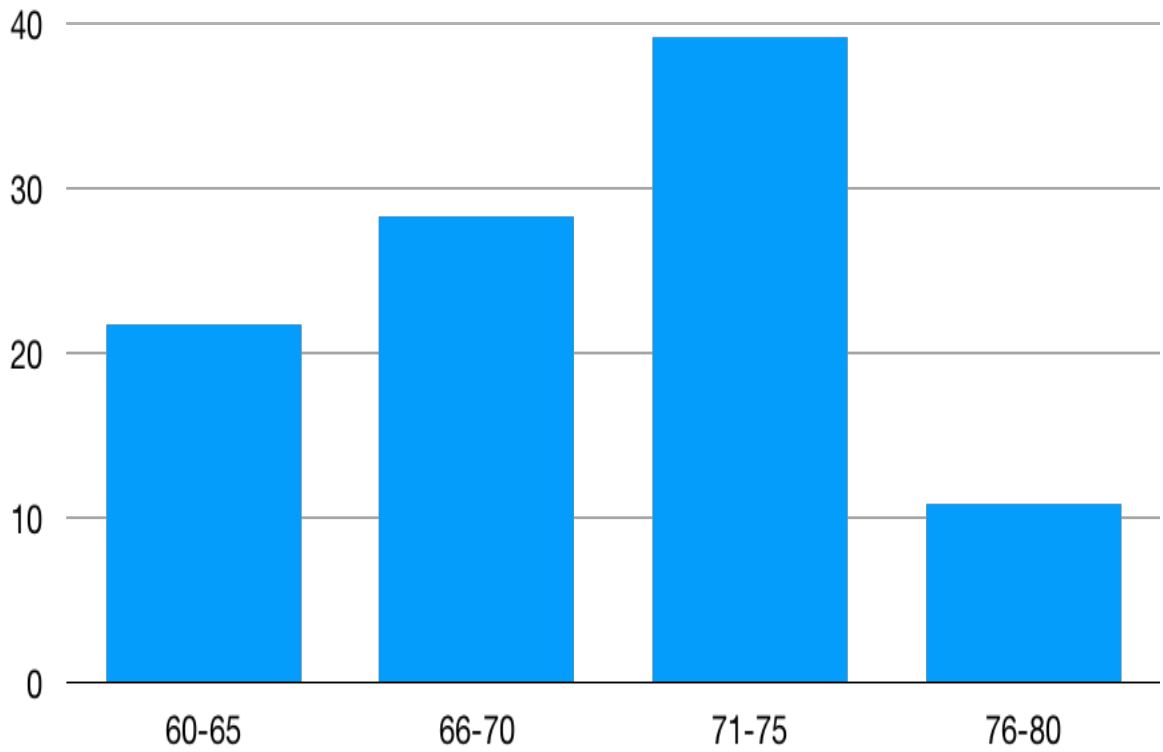
Сигнальные лимфатические узлы с помощью гамма фаиндера определялись во всех семи случаях. Примечательно, что у всех больных этой группы первыми на пути лимфооттока оказались ЛУ прилобковой группы.

Положительный результат окончательного гистологического исследования выявлен в 42,8% (N=3) случаев. Из них метастазы слева выявлены в 28,6% (N=2) случаях, справа – в 14,3 % (N=1) случаев. Это подтвердило совпадение результатов интраоперационного определения и окончательного гистологического исследования сигнальных лимфатических узлов у больных раком вульвы.

По результатам окончательного гистологического исследования метастазы в остальных ЛУ не были выявлены. Среднее количество удаленных ЛУ составило 9 (3-17) с каждой стороны. В дальнейшем удаление лимфатических узлов проводилось лишь при выявлении вторичного поражения в СЛУ.

В настоящее исследование было включено 46 человек в возрасте от 60-80 лет. Распределение больных в зависимости от возраста представлено на рисунке, где видно, что большинство больных находится в возрасте 71 – 75 лет

(39,1 %). Наименьшее количество больных находится в возрасте 76 – 80 лет (10,9 %)



**Рисунок 24.** Распределение больных в зависимости от возраста, (%).

Распределение больных РВ в зависимости от гистологической структуры опухоли показало, что у 72% (N=33) диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак, у 26±7% (N=12) больных диагностирован плоскоклеточный неороговевающий рак, у остальных 2,2±2,1% (N=1) больных диагностирован плоскоклеточный низкодифференцированный рак.

**Таблица 33.** Распределение больных РВ стадии в зависимости от гистологической структуры опухоли.

Гистологическая структура опухоли	Количество больных	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Плоскоклеточный ороговевающий рак	33	72±7%

Гистологическая структура опухоли	Количество больных	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Плоскоклеточный неороговевающий рак	12	26±7%
Плоскоклеточный низкодифференцированный рак	1	2,2±2,1%

Анализ клинико-anamнестических данных обследования больных раком вульвы показал у большинства из них наличие сопутствующей общесоматической патологии. Частота различных сопутствующих заболеваний у больных, подвергшихся хирургическому лечению, представлена в таблице.

**Таблица 34.** Распределение больных по сопутствующей патологии.

Патология	Количество пациентов, % (N)
<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы</i>	
Гипертоническая болезнь	82,6% (N=38)
Хроническая сердечная недостаточность	36,9% (N=17)
Ишемическая болезнь сердца	71,7% (N=33)
Фибрилляция предсердий	6,5% (N=3)
<i>Эндокринно-обменные нарушения</i>	
Средний показатель ИМТ	32,4 ± 0,65
Ожирение	24,9% (N=11)
Сахарный диабет	52,1% (N=24)
Узловой токсический зоб	8,7% (N=4)
Тиреоидит	4,3% (N=2)

<b>Патология</b>	<b>Количество пациентов, % (N)</b>
Нарушение мозгового кровообращения	8,7% (N=4)
<i><b>Заболевания дыхательной системы</b></i>	
ХОБЛ	10,9% (N=5)
<i><b>Заболевания желудочно-кишечного тракта</b></i>	
Эрозивный гастрит	17,4% (N=8)
<i><b>Заболевания мочевыводящей системы</b></i>	
Хронический пиелонефрит вне обострения	10,9% (N=5)
Хронический цистит	2,2% (N=1)

Заболевания щитовидной железы зафиксированы у 13% (N=6) больных. Чаще пациенты страдали от аутоиммунного тиреоидита и узлового нетоксического зоба. Из эндокринно-обменных нарушений достоверно прослеживалась связь с сахарным диабетом, ожирением и гипертонической болезнью. Сахарным диабетом страдали 52,1% (N=24). Ожирением страдает 24,9% больных (N=11).

Средний показатель ИМТ составил  $32,4 \pm 0,65$ . Практически все больные имеют в анамнезе гипертоническую болезнь – 82,6% (N=38).

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы были также выявлены хроническая сердечная недостаточность – 36,9% (N=17), ишемическая болезнь сердца – 71,7% (N=33), фибрилляция предсердий – 6,5% (N=3).

Среди заболеваний дыхательной системы отмечалось наличие ХОБЛ – 10,9% (N=5).

Патология желудочно-кишечного тракта преимущественно представлена хроническим гастритом – 17,4% (N=8).

Болезни почек наблюдались в 13,1% (N=6) наблюдений и представлены преимущественно хроническим пиелонефритом вне обострения.

Таким образом, большинство женщин имели выраженную сопутствующую патологию, что в очередной раз подчеркивает актуальность снижения травматичности хирургических вмешательств в данной группе.

Использование радиоизотопа Tc99m сопровождалось минимальной лучевой нагрузкой на больных. Средняя активность составила 19 мБк на пациента. Эффективная доза облучения оказалась менее 0.1 мЗв, что соответствует лучевой нагрузке при выполнении рентгенографии грудной клетки в двух проекциях.

Зарегистрировано одно осложнение, связанное непосредственно с введением Tc99m. У пациентки через 20 минут после введения в опухоль радиофармпрепарата развилась аллергическая реакция в виде гипотонии и мелкой красной сыпи на кожном покрове. Проводимая симптоматическая, десенсибилизирующая терапия привела к купированию описанной симптоматики.

Сцинтиграфическое исследование (СИ) выполнялось утром в день операции. Хирургическое вмешательство выполнялось через 3-4 часа. По результатам СИ один или более СЛУ определялись в 97,8% (N=45). В одном случае сигнальные лимфатические узлы обнаружены не были, этой пациентке выполнена двухсторонняя лимфодиссекция. По результатам морфологического исследования метастазов выявлено не было.

Двухсторонней визуализации удалось добиться в 22,2% случаев (N=10). Из них у шести пациентов опухоль локализовалась центрально (в двух случаях был вовлечен клитор). С одной стороны, накопление РФП определялось у 77,8% больных (N=35). При латеральном расположении определяется четкая взаимосвязь между сторонами локализации опухоли и СЛУ. Так, с одноименной стороны лимфатический дренаж осуществлялся в 28,9% (N=13) наблюдений, с противоположной - в 13,3% (N=6) ( $p < 0,01$ ). С двух сторон СЛУ

были обнаружены у 4,3% (N=2) пациенток. Все СЛУ обнаружены в медиальных  $\frac{2}{3}$  паховых областей.

**Таблица 35.** Определение СЛУ по результатам сцинтиграфии (N=45).

<b>Локализация опухоли</b>	<b>Сторона определения СЛУ</b>		
	<i>слева</i>	<i>справа</i>	<i>с двух сторон</i>
Центрально	7 (15,6±5,4%)	6 (13,3±5,1%)	8 (17,8±5,7%)
Латерально слева	7 (15,6±5,4%)	2 (4,4±3,1%)	1 (2,2±2,1%)
Латерально справа	10 (22,2±6,2%)	3 (6,7±3,7%)	1 (2,2±2,1%)

У 46,7% (N=21) больных опухоль располагалась срединно (ближе одного см от средней линии), либо вовлекала структуры промежности с обеих сторон. Частота двухсторонней детекции в данной группе составила 38,1% (N=8). В остальных случаях СЛУ были обнаружены лишь с одной стороны, практически в одинаковом соотношении: слева - в 35,3% (N=6), справа - в 29,4% (N=5).

Среднее количество узлов, выявленных при сцинтиграфии, составило 2 (1-6). Один сигнальный ЛУ обнаружен в 51,1% случаев (N=23). Два-три сигнальных узла выявлены у 26,7% (N=12). Более трех СЛУ зафиксировано в 22,2% наблюдений (N=10).

Средняя продолжительность операции вульвэктомии составила 34 минуты, в то время как расширенная вульвэктомия длилась 86 минут. В операционной первым этапом производилось удаление опухоли посредством операции вульвэктомии, подразумевающей удаление вульвы с подкожной жировой клетчаткой в пределах здоровых тканей до уровня фасции. Отступ от макроскопически определяемой границы здоровой ткани во всех случаях составлял не менее одного сантиметра. Далее производился поиск сигнальных лимфатических узлов с помощью прибора Gamma Finder II (W.O.M., Германия) в стандартном режиме. Локализованный ЛУ удалялся и отправлялся на срочное



гистологическое исследование. В случае определения нескольких ЛУ сигнальным считался узел, расположенный ближе к опухоли. После удаления СЛУ направлялись на срочное гистологическое исследование. Материал анализировался путем оценки замороженных срезов. При выявлении метастазов производилась пахово-бедренная лимфодиссекция, завершающаяся герметичным ушиванием раны с установкой активного дренажа.

При анализе замороженных срезов метастазы выявлены у девяти больных (19,5%). Данной группе выполнена расширенная пахово-бедренная лимфодиссекция. В двух случаях интраоперационно метастазы были определены с одной стороны, в то время как в окончательном ответе обнаружены билатерально. Все пациенты с вторичным поражением ЛУ имели следующие характеристики опухоли: размер более двух см, глубина инвазии более пяти мм. Более детальные параметры представлены в таблице ниже.

**Таблица 36.** Характеристика опухоли у больных с метастазами в СЛУ

N	Характеристики опухоли				
	Диаметр, мм	Глубина инвазии, мм	Лимфоваскуляр ная инвазия	Локализация	Дифференцир овка
1	35	8,2	Да	БПГ	G3
2	28	7,5	Нет	МПГ	G1
3	31	6,4	Нет	К	G2
4	38	9,1	Да	К	G3
5	25	5,1	Нет	БПГ	G2
6	29	6,5	Да	БПГ+МПГ	G3
7	24	7,3	Нет	БПГ	G1
8	31	5,7	Нет	БПГ+МПГ	G1

9	22	5,2	Да	БПГ	G3
---	----	-----	----	-----	----

**БПГ** - больше половые губы, **МПГ** - малые половые губы, **К** - клитор.

Так, в 5/9 случаях обнаружены опухоли от 22 до 29 мм с глубиной инвазии от 5,1 до 7,5 мм. В остальных 4/9 случаях выявлены опухоли диаметром более 3 см и глубиной инвазии от 5,7 до 8,2 мм. При этом корреляции между размерами новообразования и степенью дифференцировки не выявлено.

По результатам окончательного гистологического исследования из девяти пациентов одностороннее поражение ЛУ зарегистрировано в 77,8% (N=7). В оставшихся двух случаях метастазы выявлены с двух сторон. Один СЛУ был позитивным у 6/9 больных (66,7%). У двух пациентов (22,3%) вторичные изменения выявлены в двух лимфатических узлах. Таким образом, чувствительность методики составила 100%. Следует отметить, что у 7 из 9 пациенток при проведении предоперационного обследования не было получено данных за вторичное изменение ЛУ. В двух случаях отмечено незначительное увеличение лимфатических узлов по результатам МРТ без признаков их метастатического поражения. У данных пациентов опухоль располагалась латерально. Расположение опухоли было латеральным в обоих случаях. Результаты дооперационного обследования больных представлены в таблице ниже.

**Таблица 37.** Результаты дооперационного обследования больных (N=46).

<b>Результат диагностики</b>	<b>МРТ, N (%)</b>	<b>УЗИ, N (%)</b>
Лимфоузлы интактны	44 (95,7±3,0%)	46 (100±0%)
Ипсилатеральное поражение ЛУ	2 (4,4±3,0%)	0

У одной пациентки имело место ложно положительное заключение интраоперационного исследования, не совпадающее с окончательным диагнозом. Это наблюдение мы подробно опишем чуть позже.

Из осложнений в послеоперационном периоде наиболее часто встречались несостоятельность послеоперационной раны, лимфорей, лимфостаз.

Заживления вульвы первичным натяжением в группе пациентов при определении СЛУ по сравнению с группой пациентов, кому выполнялась расширенная вульвэктомия наблюдалось примерно с одинаковой частотой и составило  $52,2 \pm 7,4\%$  и  $48,2 \pm 16,7\%$ . В группе пациентов с лимфодиссекцией закономерно чаще встречались такие осложнения как несостоятельность послеоперационной раны паховых областей ( $66,7 \pm 15,3\%$ ) и лимфостаз нижних конечностей разной степени выраженности ( $44,5 \pm 16,6\%$ ). В свою очередь, значительно увеличивались сроки пребывания в стационаре. Особенно это характерно для женщин с отягощенным соматическим статусом (ожирение, сахарный диабет).

Все пациентки состояли под наблюдением от одного года до пяти лет. Наблюдение осуществлялось в соответствии с рекомендациями Европейского общества онкогинекологов со следующей периодичностью: первый осмотр через 2 месяца после хирургического лечения, далее в течение 2 лет – каждые 3 месяца. По истечению двухлетнего периода пациенты приходили на прием каждые 6 месяцев. На каждом визите проводился гинекологический осмотр и УЗИ паховых лимфатических узлов.

У 45 пациенток отмечена ремиссия. Таким образом общая и безрецидивная выживаемость составили 100% и  $97,9 \pm 2,1\%$  соответственно.

На момент написания работы у одной больной зарегистрирован рецидив в паховой области. Диагноз установлен по данным УЗИ через 1 год после операции. На момент первичного лечения при сцинтиграфическом исследовании накопление РФП определялось билатерально. Интраоперационно были локализованы и удалены сигнальные лимфатические узлы с обеих сторон.

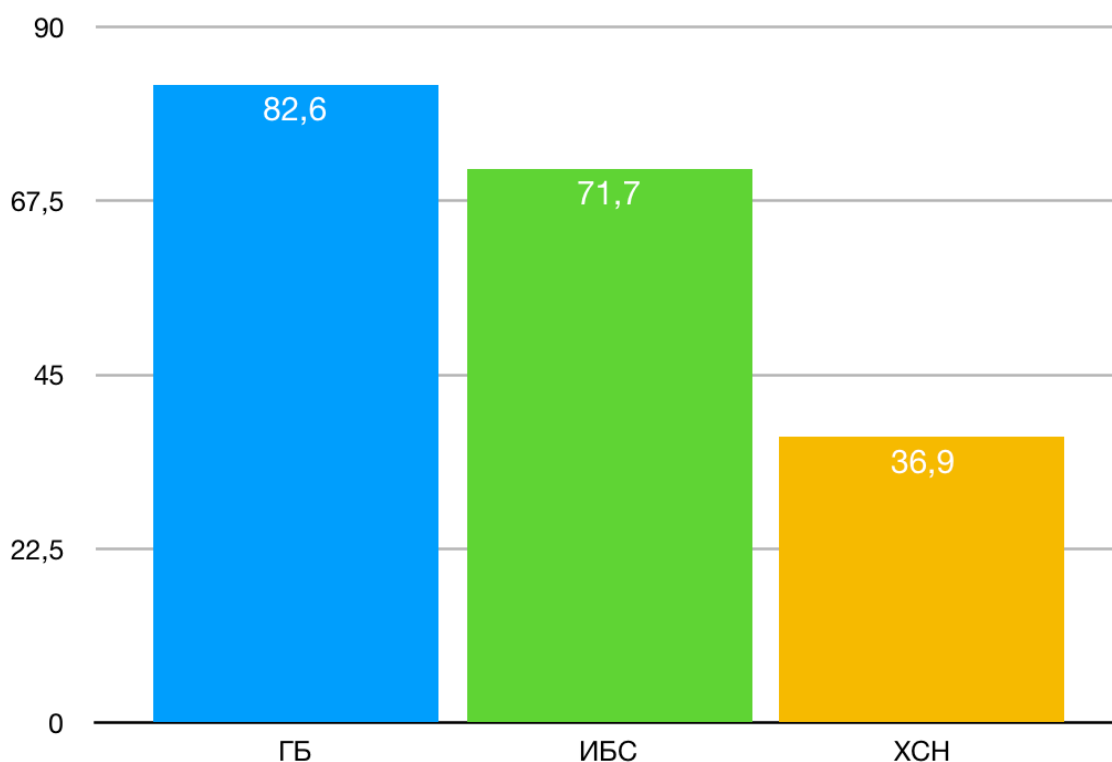
При срочном гистологическом исследовании метастазы в СЛУ не были обнаружены, в то время как в окончательном исследовании был выявлен микрометастаз опухоли на стороне поражения. Тогда было решено оставить больную под тщательным наблюдением. Лечение рецидива включало в себя повторное хирургическое вмешательство в оптимальном объеме – двухсторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция слева и послеоперационный курс лучевой терапии.

## ГЛАВА IV: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным Международного агентства по изучению рака ежегодно в мире регистрируется более 27 000 новых случаев злокачественных новообразований вульвы. В большинстве своем заболевание поражает женщин пожилого возраста. Пик заболеваемости приходится на 71-73 года. Основным способом лечения РВ по-прежнему остается хирургическим.

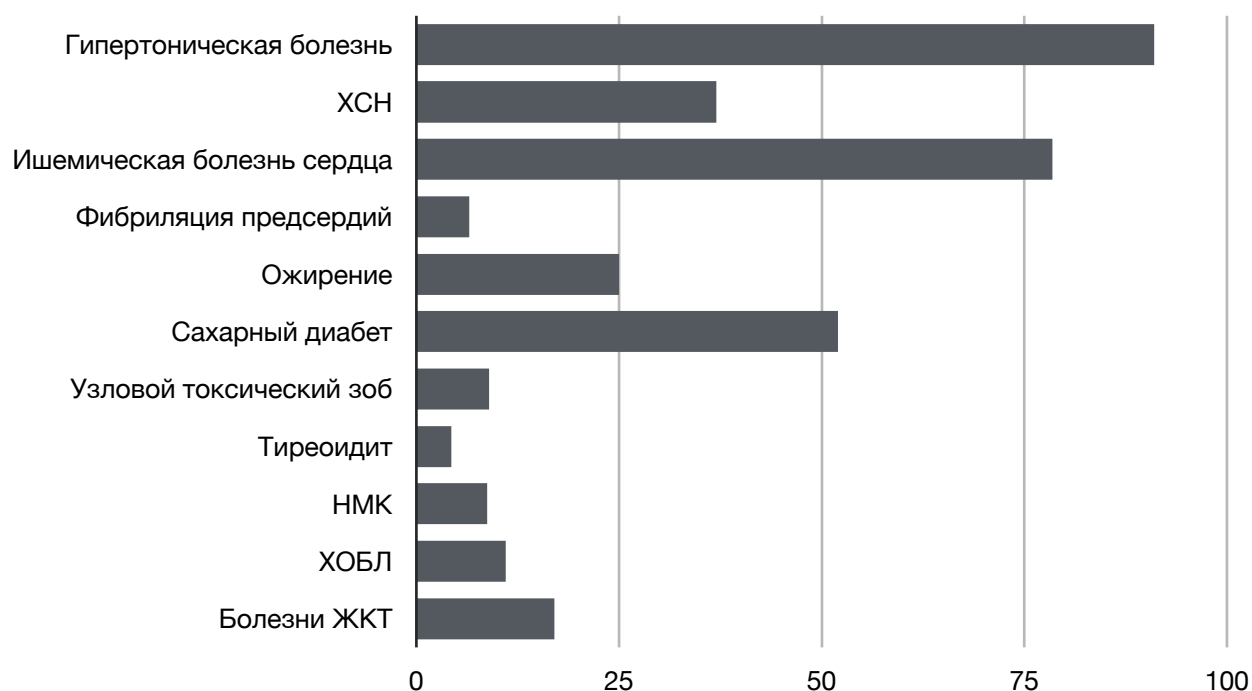
Рак вульвы с давних пор считается болезнью пожилого возраста. Этот факт хорошо проиллюстрирован в анализе популяции пациентов. Показано, что всего 20% больных оказываются моложе 55 лет. Messing и Gallup проанализировали факторы риска, методики лечения и отдаленные результаты у женщин моложе и старше 45 лет. Не было продемонстрировано разницы в выживаемости в данных группах. Установлено, что женщины старше 45 лет имели более поздние стадии заболевания ( $p=0,03$ ). В исследовании GOG 36 возраст выделен как независимый фактор риска вторичного поражения регионарных лимфоузлов у женщин старше 55 лет с 13-кратным увеличением частоты метастазирования с достижением 75 лет. В нашем исследовании средний возраст на момент установки диагноза составил 74 года. Мы не обнаружили разницы в общей или безрецидивной выживаемости у пациентов разных возрастных групп ( $p=0,003$ ).

В нашем исследовании возраст сам по себе не являлся фактором, препятствующим хирургическому вмешательству, однако, в данной возрастной категории большинство пациентов страдает от общей терапевтической патологии, которая в ряде случаев послужила причиной удлинения сроков как дооперационной подготовки, так и послеоперационной реабилитации. Из сопутствующей патологии чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы.



**Рисунок 25.** Частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы, %.

Эндокринно-обменные нарушения также составляли значительную часть соматической патологии. Среди прочих наиболее важную роль в течение послеоперационного периода играли сахарный диабет и ожирение. Частота послеоперационных осложнений (несостоятельность послеоперационной раны, лимфоррея) в данной группе больных была вдвое выше, чем в группе, где данная патология отсутствовала. Избыточную массу тела имели 79% женщин. В ретроспективной группе именно ожирение было основным фактором, препятствующим адекватной и безошибочной оценке состояния паховых ЛУ с помощью ультразвукового исследования. Все вышеперечисленное лишний раз указывает на необходимость совершенствования существующих методов оценки статуса регионарных лимфатических узлов с целью индивидуализации лечения.



**Рисунок 26.** Распределение больных в зависимости от терапевтической патологии.

Для злокачественных опухолей женской репродуктивной системы метастазирование в регионарные лимфатические узлы является основным прогностическим фактором. Это напрямую обуславливает объем хирургического вмешательства и необходимость адъювантной терапии. Нам удалось выделить факторы, влияющие на лимфогенную диссеминацию при раке вульвы. Выявлена взаимосвязь между гистологическим типом опухоли и наличием метастазов в лимфоузлах. Показано, что низкодифференцированные опухоли обладают самым высоким потенциалом метастазирования. Изменения в лимфоузлах у данной группы пациентов зарегистрированы в 85,7% наблюдений. Подавляющее большинство больных раком вульвы имели плоскоклеточный ороговевающий гистотип, который сопровождался вторичными изменениями в 34,7% наблюдений. Остальные типы опухолей (плоскоклеточный неороговевающий рак, аденокарцинома и болезнь Боуэна) метастазировали с почти одинаковой частотой (20-25%). При болезни Педжета, характеризующейся исключительно доброкачественным течением, вторичного

поражения лимфоузлов выявлено не было. Если учесть, что недифференцированный рак вульвы встречается крайне редко, то внимание следует сосредоточить на второй по частоте метастазирования и самой частой форме данной патологии - плоскоклеточном ороговевающем РВ.

Вторым важным фактором, напрямую коррелирующим с частотой метастазов в ЛУ, стала локализация опухоли. Чаще всего (в 57,9%) секундарные изменения в лимфоузлах наблюдались при опухолях большого размера, когда патологический процесс вовлекал всю вульву. Среди прочих локализаций можно выделить область клитора, в этих случаях частота метастазирования достигала 57,5%.

Установлена зависимость частоты метастазирования от размера первичной опухоли вульвы. При сопоставлении диаметра опухоли и числа метастазов в пахово-бедренные лимфоузлы выявлено, что вероятность метастазирования увеличивается пропорционально размеру новообразования. При диаметре опухоли более двух см метастазы наблюдались в 38,3% (N=69) по сравнению с 26,3% (N=10) при диаметре 1,5 – 2,0 см и 0% при опухоли менее 1 см ( $p < 0,05$ ).

Глубина инвазии опухоли является не менее важным фактором, обуславливающим метастазирование рака вульвы. В группе пациентов с инвазией менее 5 мм вторичные изменения в лимфоузлах выявлены в 12,5% наблюдений (N=17). При инвазии 5-10 мм частота метастазирования составила 20,5% (N=14) и 78% (N=21) при инвазии более 10 мм ( $p < 0,001$ ).

Количество измененных лимфатических узлов различалось в вышеуказанных группах. Целесообразность деления пациентов на группы риска в зависимости от количества метастазов в ЛУ было наглядно продемонстрировано в исследованиях GOG. Большое число метастазов сопровождалось укорочением общей и безрецидивной выживаемости [108, 122]. В исследовании GOG 37, а также в исследовании Polterauer S. et al. [147] в качестве критерия для разделения пациентов использовалось отношение вторично измененных ЛУ к общему числу удаленных ЛУ. Это позволило



сформировать три группы больных 0% (N0), 0 - 20%, и > 20% в которых пятилетняя выживаемость составила 90,9%, 70,7%, и 61,8% соответственно. В подгрупповом анализе преимущество адъювантной лучевой терапии наблюдалось лишь в группе высокого риска, в то время как пациенты из средней и промежуточной групп не получали выгоды от комбинированного лечения. Подобная стратификация привела к уменьшению числа локальных рецидивов. Исследование GOG 37 лишней раз продемонстрировало разницу в прогнозе для пациента в зависимости от числа измененных лимфатических узлов.

В нашей работе мы также проанализировали частоту поражение ЛУ в зависимости от различных факторов. К группе высокого риска отнесены пациенты с тремя и более метастазами в ЛУ. Была установлена взаимосвязь с гистотипом опухоли - 3 и более метастаза чаще встречались:

- при низкодифференцированном и плоскоклеточном ороговевающем раке,
- локализации опухоли в области клитора,
- размером первичной опухоли более двух см,
- глубиной инвазии более 5 мм.

**Таблица 38.** Сопоставление диаметра опухоли и числа метастазов.

Диаметр	Количество метастазов				
	<i>Нет</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3 и более</i>	<i>всего</i>
До 1 см	16 (100%)	0	0	0	16
1-1,5 см	16 (88,9±7,4%)	1 (5,5±5,4%)	1 (5,5±5,4%)	0	18
1,5-2 см	28 (73,7±7,1%)	4 (10,5±5,0%)	1 (2,6±2,6%)	5 (13,2±5,5%)	38
> 2 см	111 (61,7±3,6%)	20 (11,1±2,3%)	19 (10,6±2,3%)	30 (16,6±2,8%)	180

Всего	171	25	21	35	252
-------	-----	----	----	----	-----

Изолированная оценка тех или иных факторов, определяющих распространение первичной опухоли, не всегда позволяет сформировать полное представление и тем более перенести полученные знания на практику. Поэтому наиболее точное представление о риске метастазирования рака вульвы в регионарные ЛУ может быть получено при проведении многофакторного анализа, включающего размер опухоли, глубину инвазии и ее локализацию. В результате подгруппового анализа нам удалось определить характеристики опухоли с минимальным потенциалом метастазирования. Для этого мы сравнили два основных прогностических фактора - размер опухоли и глубину ее инвазии.

**Таблица 39.** Сопоставление частоты метастазирования рака вульвы в регионарные лимфатические узлы с размером опухоли и глубиной инвазии.

<b>Инвазия</b>	<b>Диаметр</b>			
	<i>до 10 мм</i>	<i>10 – 15 мм</i>	<i>15 – 20 мм</i>	<i>более 20 мм</i>
до 5 мм	0	0	1	3
5 – 10 мм	0	3	3	5
более 10 мм	1	2	4	7

Учет двух независимых прогностических факторов позволил определить критерии минимального рака вульвы, при соблюдении которых возможно отказаться от расширения объема операции без ущерба ее радикальности:

- размер опухоли до 2 см;
- инвазия до 5 мм;

- локализация опухоли вне клитора;
- отсутствие мультифокальных очагов роста.

В нашем исследовании критериям минимального рака соответствовали 45 из 252 больных, что соответствовало 17,9% всех наблюдений. Единственный случай метастатического поражения пахового лимфоузла в группе больных минимальным раком вульвы был зарегистрирован у пациентки с локализацией опухоли в области клитора.

При соблюдении перечисленных критериев другие факторы риска такие как гистологический тип, степень дифференцировки уже не имеют значения. Подобный подход позволяет достичь стойкого излечения в этой наиболее тяжёлой группе онкогинекологических пациентов, минимизировав риски хирургического вмешательства. Целесообразность выделения группы больных минимальным РВ наглядно демонстрируют данные общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с вышеперечисленными характеристиками опухоли.

**Таблица 40.** Пятилетняя выживаемость в зависимости от глубины инвазии опухоли.

	Глубина инвазии		
	До 0,5 см	0,5-1,0 см	> 1 см
5-летняя выживаемость (%)	84,6±3,1	76,4±5,1	53,9±7,2
5-летняя безрецидивная выживаемость (%)	85,8±2,3	84,6±4,4	44,4±7,2

Общая 5-летняя выживаемость оказалась наиболее высокой лишь в группе больных с опухолью до 0,5 см и составила 84,6%.

**Таблица 41.** Пятилетняя выживаемость в зависимости от диаметра опухоли.

	Диаметр опухоли			
	До 1 см	1-1,5 см	1,5-2 см	> 2 см
5-летняя безрецидивная выживаемость (%)	87,5±8,3	66,7±11,1	61,9±7,9	58,7±3,7
5-летняя выживаемость (%)	91,7±6,9	91,7±6,5	84,3±5,9	62,2±3,6

Несмотря на то, что безрецидивная выживаемость была достоверно выше лишь у пациентов с опухолью до одного сантиметра и составила 87,5±8,3%, значимые различия в общей 5-летней выживаемости прослеживались лишь у пациентов с опухолью более двух сантиметров.

На сегодняшний день не существует общепринятого понятия минимального или раннего РВ, хотя многие авторы пользуются этим термином. Следует учитывать и то, что в литературе под термином «ранние формы» РВ обычно объединяют 0 и I стадии. Между тем, 5-летняя выживаемость больных РВ варьирует от 100 % при 0 стадии до 80 % при IV стадии. Стадирование по системе FIGO претерпевает постоянные изменения, недостаточно характеризует ранние формы заболевания, что не только значительно затрудняет оценку ретроспективных данных, но и не позволяет на этом основании адекватно планировать лечение больных РВ. Разработка новых методов органосохраняющего лечения также оказывается существенно затруднённой. Достигнутые в нашем исследовании предельно возможные, приближающиеся к 100% показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости свидетельствуют о том, что в группе больных минимальным раком вульвы, по-видимому, возможно дальнейшее сокращения объема оперативного вмешательства. На наш взгляд, может быть рассмотрена возможность выполнения гемивульвэктомии или широкого иссечения опухоли.

Известно, что лимфогенное метастазирование это не только пассивный дрейф раковых клеток, а целый комплекс взаимодействий молекулярных факторов, экспрессируемых опухолью, вызванный изменением в ее микроокружении – лимфангиогенез, увеличение продукции хемокинов и цитокинов, перемены состава иммунных клеток, которые и создают премеастатическую нишу [141]. На сегодняшний день эти знания представляют лишь научный интерес, хоть в этом направлении и ведутся активные исследования, которые смогут позволить пересмотреть наши представления о лимфогенном метастазировании. Стандартные инструментальные исследования, в течение длительного времени являющиеся основными методами диагностики, не обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью для определения статуса ЛУ. Тем не менее, оценка лимфатического коллектора является неотъемлемой частью стадирования.

Золотым стандартом определения статуса регионарных лимфатических узлов можно считать гистологическое исследование. Нехирургические методы диагностики должны оцениваться на основании заключений патоморфологического исследования и в идеале иметь минимум ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Наилучшая точность ультразвукового исследования, продемонстрированная в клинических исследованиях, составляет 89% при оценке короткой оси лимфоузла. Если к измененным относить лимфоузлы с короткой осью 5 мм, чувствительность может достигать 68%. В случае увеличения данного размера до 10 мм, чувствительность возрастает до 81%. Однако, следует учитывать два фактора. Во-первых, размеры ЛУ варьируются в зависимости от локализации. Во-вторых, описаны случаи метастатического поражения лимфатических узлов размером до 4 мм. Таким образом, изолированное использование критерия размера ЛУ может быть недостаточно надежным.

В своем исследовании мы проанализировали информативность наиболее распространенных методов диагностики статуса ЛУ – ультразвуковое

исследование и магнитно-резонансная томография. При использовании УЗИ метастазы выявлены в 54,2% (N=58). При этом в 11,2% (N=12) случаях наличие метастазов в лимфатических узлах подтверждено другими методами исследования (МРТ). УЗИ позволило выявить вторичные изменения в ЛУ при их нормальных размерах (до 1,0 см) у 41 пациента. Чувствительность УЗИ в нашем исследовании составила 81%, а специфичность 88%. Считается, что УЗИ позволяет с высокой разрешающей способностью определять поверхностное распространение опухоли у больных РВ, основываясь на подробной оценке как эхотекстуры, так и ангиоархитектуры лимфатических узлов. Существуют работы, сравнивающие результаты ультразвукового исследования при последующем определении СЛУ. Тем не менее, многие из этих статей имеют ограничения – небольшое количество случаев, чрезмерно высокий процент пациентов с метастатическими лимфатическими узлами в исследуемой популяции, чрезмерно низкий процент микрометастазов, плохое описание техники визуализации или расплывчатое определение диагностических критериев. В нашей работе чаще остальных встречались изменение формы – округлая вместо овальной и снижение эхогенности. Однако, не удалось установить критерии, позволяющие безошибочно определять вторичные изменения в ЛУ до 1,0 см.

Трудно описать размер метастаза только одним измерением, таким как его максимальный диаметр. УЗ аппараты с высоким разрешением создают двухмерные изображения в режиме реального времени, а площадь поперечного сечения поражения будет определять вероятность детекции. УЗИ является наиболее точным в выявлении сферических повреждений, но метастазы часто выглядят как овальные и вытянутые, располагаясь в субкапсулярном синусе. Эти метастазы имеют ширину всего несколько клеток, длина при этом может быть несколько миллиметров и поэтому не всегда обнаруживаются даже с помощью современных аппаратов.

Ранее описанные результаты подобных исследований сильно различаются. Чувствительность и специфичность УЗИ варьируются от 82% до

100%. Эти несоответствия могут быть частично объяснены долей пациентов с подлинно микрометастатическим заболеванием в их лимфатических узлах, которые были включены в каждое исследование. Большая разница в количестве метастазов менее 2 мм, обнаруженных между исследованиями, возможно, может быть связана с различиями в методике изучения срезов. К сожалению, не все авторы подробно описывают технику исследования.

УЗИ лимфоузлов – неинвазивная и относительно недорогая методика. Поскольку клинически важнее обнаруживать метастазы, чем подтверждать их отсутствие, чувствительность и специфичность были ключевыми детерминантами полезности. Большое количество ложноотрицательных результатов указывает на то, что УЗИ нельзя надежно использовать в качестве альтернативы биопсии СЛУ. Тем не менее, оно остается полезным инструментом для дооперационного обнаружения макрометастатических изменений. Это в свою очередь позволит избежать ненужной биопсии СЛУ и сразу рекомендовать пациенту выполнение лимфодиссекции. Преимущества будут включать экономию затрат для пациента и поставщиков медицинских услуг, а также снижение беспокойства пациента, связанного с ожиданием дополнительного лечения.

Вторым по частоте применения в клинической практике является метод магнитно-резонансной томографии. Несмотря на более высокую разрешающую способность современных аппаратов МРТ, частота детекции не сильно отличалась от таковой при ультразвуковой диагностике. Так, измененные ЛУ были обнаружены в 40,7% случаев (N=22). Из них 12 случаев подтверждены при отрицательном результате УЗИ. Два пораженных лимфоузла выявлены у 25,9% (N=14). Частота двухсторонней детекции в данной группе составила 5,5% (N=3). В остальных случаях пораженные лимфоузлы были обнаружены лишь с одной стороны: слева – в 25,9% (N=14), справа – в 31,5% (N=17).

Из критериев вторичного поражения самыми информативными были нерегулярность контура лимфатического узла, кистозное изменение в

лимфатическом узле, диаметр короткой оси более 10 мм, и соотношение длины и диаметра короткой оси.

Чувствительность МРТ составила 65%, а специфичность метода – 89%. При сравнении с данными зарубежной литературы представленные результаты соответствуют мировым данным.

Комбинированное использование МРТ и УЗИ по нашим данным значительно повышает точность диагностики. Несмотря на относительно низкую точность неинвазивных методов диагностики, выполнение дооперационного обследования пациентов безусловно целесообразно, так как иногда помогает выявить случаи явного вторичного поражения лимфатических узлов, подтверждая данные клинического обследования. Определение СЛУ в данной группе больных становится нецелесообразным и, более того, малоинформативным - опухолевые клетки могут попросту блокировать ток лимфатической жидкости, провоцируя ложноотрицательные результаты.

Процедура определения сигнальных лимфатических узлов широко используется при лечении больных раком молочной железы, меланомой, а также некоторых других солидных опухолей. Среди гинекологической онкопатологии концепция СЛУ является предметом растущего интереса последние 20 лет. С внедрением малоинвазивной хирургии, новых методов диагностики, новых препаратов для детекции роль методики СЛУ стала пересматриваться. Ее начали применять при раке эндометрия, раке шейки матки, раке вульвы. Однако, остаются вопросы, на которые еще только предстоит получить ответы.

Всего по результатам поиска в базах данных мы нашли 21 исследование, в которых была проведена оценка достоверности процедуры определения СЛУ у больных раком вульвы, где удаление сигнального ЛУ сопровождалось пахово-бедренной лимфодиссекцией. Результаты отражены в таблице. Так, из 21 обнаруженного нами исследования в 10 публикациях были отмечены ложноотрицательные результаты. В исследовании Ansink et al. (1999) достоверность составила 82% при обнаружении 2 ложноотрицательных



результатов. Louis-Sylvestre et al. (2006) отмечает наличие 95% достоверности процедуры определения СЛУ у больных раком вульвы.

**Таблица 42.** Статистика ложноотрицательных результатов по данным ряда исследований.

Автор	Год	Количество пациентов	Метод диагностики	Частота детекции, %	Ложно-отрицательный результат
De Cesare et al.	1997	10	Tc + BD	10/10 (100)	0
Ansink et al.	1999	51	BD	42/51 (82)	2
Echt et al.	1999	12	BD	9/12 (75)	0
Bowles et al.	1999	6	Tc	6/6 (100)	0
De Hullu et al.	2000	59	Tc + BD	59/59 (100)	0
Sideri et al.	2000	44	Tc	44/44 (100)	0
De Cicco et al.	2000	37	Tc	37/37 (100)	0
Levenback et al.	2001	52	BD	46/52 (88)	0
Sliutz et al.	2002	26	Tc + BD	26/26 (100)	0
Moore et al.	2003	21	Tc + BD	21/21 (100)	0
Puig-Tintore et al.	2003	26	Tc + BD	25/26 (96)	0
Merisio et al.	2005	20	Tc	20/20 (100)	1
Louis-Sylvestre et al.	2006	38	Tc ± BD	36/38 (95)	1

Автор	Год	Количество пациентов	Метод диагностики	Частота детекции, %	Ложно-отрицательный результат
Terada et al.	2006	21	Tc + BD	21/21 (100)	0
Hauspy et al.	2007	41	Tc + BD	39/41 (95)	1
Nyberg et al.	2007	47	BD ± Tc	46/47 (98)	0
Rob et al.	2007	59	BD ± Tc	54/59 (92)	1
HAMPL et al.	2008		BD ± Tc	125/127 (98)	3
Camara et al.	2009	17	Tc + BD	15/17 (88)	1
Radziszewski et al.	2010	56	Tc + BD	56/56 (100)	8
Lindell et al.	2010	77	BD ± Tc	75/77 (97)	2

В исследовании Hauspy et al. (2007) отмечено наличие одного случая ложноотрицательных результатов. Столько же случаев при 92% достоверности результатов исследования указывает в своей публикации Rob et al. (2007). HAMPL et al. по результатам проведенного в 2008 году исследования из 125/127 больных обнаружил 3 ложноотрицательных результатов достоверности процедуры определения СЛУ.

Наибольший процент ложноотрицательных результатов был получен в исследовании Radziszewski et al. в 2010 году, по результатам которого было выявлено 8 ложноотрицательных результатов. В публикации Lindell et al. (2010) из 75/77 (97%) обнаружил 2 ложноотрицательных результатов достоверности процедуры определения СЛУ у больных раком вульвы.

Наше исследование указывает на 1 ложноотрицательный результат. В остальных случаях ложноотрицательные результаты при определении СЛУ у

больных раком вульвы выявлены не были. Таким образом, как видно из таблицы количество ложноотрицательных результатов не велико и соответствует данным, полученным нами. Чувствительность метода определения СЛУ в нашем исследовании составила 100%, а специфичность 97,8%.

Для определения сигнальных лимфатических узлов в качестве индикатора мы использовали радиофармпрепарат Tc99m. В будущем существует вероятность того, что РФП, как и голубые красители, при целом ряде локализаций злокачественных новообразований будут полностью заменены на ICG, который имеет ряд преимуществ. При рандомизированном сравнении параинфракрасные индикаторы показывают частоту обнаружения до 100%. ICG не виден при дневном свете и в отличие от цветных красителей не мешает визуализации в зоне операции. Индоцианин существенно быстрее остальных препаратов мигрирует к сигнальным лимфоузлам, а параинфракрасное излучение проникает в ткани лучше, чем свет обычного освещения, что позволяет раньше визуализировать лимфатические каналы и СЛУ.

Использование индоцианина зеленого для детекции сигнальных лимфоузлов у больных раком вульвы может вызывать значительные затруднения, связанные с локализацией данных узлов в подкожной клетчатке. Применение данной методики потребует широкого хирургического доступа, сопоставимого с таковым при выполнении пахово-бедренной лимфодиссекции.

В своей работе на первом этапе мы продемонстрировали, что процедура определения СЛУ может применяться как самостоятельный метод диагностики состояния регионарных лимфатических узлов. Для этого группе пациентов в количестве семи человек после определения СЛУ выполнялась лимфодиссекция вне зависимости от полученных результатов срочного гистологического исследования. Выполнение этих операций преследовало цель подтверждения применимости концепции СЛУ у больных раком вульвы. Ни в одном наблюдении при тщательном морфологическом исследовании

опухолевых изменений в удаленных ЛУ выявлено не было. Точность диагностики составила 100%. Результаты последних исследований подтверждают оправданность данного подхода. Nica A. et al проанализировали 159 случаев определения СЛУ у больных раком вульвы. Девять пациентов, у которых выявлены позитивные ЛУ на стороне поражения (8 - макрометастазы, 1 - микрометастаз) подверглись лимфодиссекции с ипсилатеральной стороны. В трех случаях опухоль располагалась центрально, в шести – латерально (далее 1 см от срединной линии). Медиана наблюдения составила 31 месяц. За это время не было зарегистрировано рецидивов заболевания.

Подобные операции должны проводиться в специализированных центрах высококвалифицированными специалистами. Данные рекомендации были подтверждены проспективным рандомизированным исследованием GROINSS-IV, убедительно продемонстрировавшим целесообразность определения СЛУ у больных раком вульвы при монофокальных опухолях T1/2 размером до 4 см. Риск развития рецидива после успешной процедуры составил 2,3%, всего 6 пациентам потребовалось повторное лечение как минимум через 16 месяцев после первичной операции.

В исследовании GOG 175 Levenback C. et al продемонстрировали, что частота определения СЛУ была значительно выше у женщин с опухолями больших размеров. Так, вероятность обнаружить метастаз составила 26,4% при диаметре новообразований от 2,0 до 3,9 см и 40,9% при диаметре 4,0 – 6,0 см ( $p < 0,0029$ ) [116]. В нашем исследовании размер опухоли вульвы не превышал 4 см (T1/2), а инвазия - 12 мм. Выбор предельно допустимого размера обусловлен результатами исследования GROINSS-IV, а также подтвержден работой Hassanzade M. et al. Авторы показали, что чувствительность определения СЛУ варьировалась в зависимости от диаметра опухоли и составила 93% и 86% при размерах новообразований до 4 см и более 4 см соответственно.

Чувствительность срочного гистологического исследования оказалась выше описываемой в литературе и составила 94,7%. Метастазы в лимфоузлах выявлены у девяти больных. Все пациенты с вторичным поражением ЛУ имели

характеристики опухоли, превышающие установленные нами параметры для минимального рака вульвы.

**Таблица 43.** Характеристика опухоли у больных с метастазами в СЛУ.

N	Характеристики опухоли				
	Диаметр, мм	Глубина инвазии, мм	Лимфоваскулярная инвазия	Локализация	Дифференцировка
1	35	8.2	Да	БПГ	G3
2	28	7.5	Нет	МПГ	G1
3	31	6.4	Нет	К	G2
4	38	9.1	Да	К	G3
5	15	5.1	Нет	БПГ	G2
6	29	6.5	Да	БПГ+МПГ	G3
7	24	7.3	Нет	БПГ	G1
8	31	5.7	Нет	БПГ+МПГ	G1
9	22	5.2	Да	БПГ	G3

За время наблюдения (1-5 лет) мы зарегистрировали один рецидив в паховой области, что составило 2,2%

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования нам удалось идентифицировать группу больных минимальным раком вульвы, составляющую  $17,9 \pm 2,4\%$  всех наблюдений. Эти опухоли должны соответствовать следующим критериям: размер менее 2 см, инвазия менее 5 мм, локализация вне клитора. В подобных ситуациях риск метастатического поражения регионарных ЛУ ничтожно мал и выполнение пахово-бедренной лимфодиссекции у этих больных оказывается неоправданным и не повышает максимальные показатели 5-летней выживаемости ( $97,8 \pm 2,2\%$ ).

У остальных  $82,1 \pm 2,4\%$  больных риск вторичного поражения регионарных ЛУ оказывается достаточно высок. До сих пор таким больным при отсутствии общесоматических противопоказаний выполнялись расширенные операции. Это неизбежно приводило к удлинению сроков госпитализации в связи с высокой частотой развития послеоперационных осложнений (лимфостаз в 30-70%, несостоятельности послеоперационной раны в 20-40%).

При гистологическом исследовании метастазы в лимфоузлах выявляются только у 27% больных раком вульвы. Следовательно, у оставшихся 73% от выполнения лимфодиссекции можно было отказаться. В этих ситуациях определенную помощь в принятии решения о выборе объема операции могут оказать УЗИ и МРТ на этапах обследования больных. Однако, как было показано в предыдущих разделах исследования, полностью полагаться на их результаты не позволяет невысокая информативность этих исследований. Но все же, с определенными оговорками, обнаружение при обследовании увеличенных лимфоузлов может служить показанием к выполнению двухбригадной расширенной вульвэктомии.

В результате такого подхода остается около половины всех больных, имеющих несколько факторов риска метастатического изменения лимфоузлов (размер, инвазия, локализация). При этом, при предоперационном обследовании клиницистам не удастся получить данные об их вторичном поражении. Именно в этой группе пациентов, по нашему мнению, показано применение методики определения сигнальных лимфатических узлов.

Уточнение состояния регионарных ЛУ с помощью описанной малотравматичной методики позволяет максимально индивидуализировать показания к тому или иному виду хирургического вмешательства.

В заключении следует сказать, что данное исследование достигло поставленных целей по целесообразности включения биопсии СЛУ в алгоритмы лечения больных раком вульвы. В совокупности с инструментальными методами диагностики, растущим хирургическим опытом, совершенствующимися методиками морфологического исследования, есть основания полагать, что частота местных рецидивов продолжит уменьшаться и в дальнейшем.

## ВЫВОДЫ

1. Рак вульвы чаще диагностируется на начальных стадиях (63,9±3,0%), имеет плоскоклеточный гистотип (90,8±1,8%) и локализуется на больших половых губах (51,2±3,1%). Среди больных раком вульвы преобладают пациенты пожилого (61-70 лет) возраста (38,9±3,1%) с выраженной сопутствующей патологией (85,7±2,2%), что значительно повышает риск обширных хирургических вмешательств.

2. Повышенный риск метастазирования рака вульвы в регионарные лимфоузлы имеют пациенты со следующими характеристиками опухоли: 1) размер более двух сантиметров ( $\chi^2_1=11,07$ ,  $p=0,0009$ ), (RR=2,3(1,33-3,98)), 2) инвазия более 5 мм ( $\chi^2_1=85,57$ ,  $p<0,0001$ ), (RR=5,6(3,52-8,85)), 3) низкодифференцированный гистотип ( $p=0,0066$ , точный двухсторонний критерий Фишера), (RR=2,7(1,87-3,78)), 4) локализация опухоли в области клитора ( $\chi^2_1=8,85$ ,  $p=0,0029$ ), (RR=1,6(1,19-2,11)). Частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах при вышеперечисленных характеристиках опухоли составляет 27,1±3,1%.

3. Критериям минимального рака вульвы (размер опухоли менее 2 см, глубина инвазии менее 5 мм, локализация вне клитора, отсутствие опухолевых эмболов в сосудах и мультифокальных очагов роста) соответствуют 17,9±2,4% больных раком вульвы. Минимальный рак вульвы характеризуется крайне низкой частотой метастазирования в регионарные лимфоузлы (2,2%) и высокими показателями общей и безрецидивной 5-летней выживаемости (100% и 97,8% соответственно).

4. При оценке состояния регионарных лимфатических узлов УЗИ и МРТ показали недостаточно высокую информативность. Чувствительность составила 81,5±4,8% и 94,3±3,9%, специфичность 88,1±5,0% и 84,2±8,4% для УЗИ и МРТ соответственно.

5. Показаниями для определения сигнальных лимфатических узлов у больных раком вульвы является наличие двух и более факторов риска их



метастатического поражения при отсутствии таких данных по УЗИ и МРТ. Частота обнаружения метастазов в сигнальных лимфатических узлах составляет  $19,6 \pm 13,2\%$ .

6. Результаты наблюдений за больными после определения сигнальных лимфатических узлов показали значительное снижение числа послеоперационных осложнений (лимфостаза на  $48,3 \pm 7,4\%$ , несостоятельности послеоперационной раны паховых областей на  $65,3 \pm 7,0\%$ ), что приводит к уменьшению сроков госпитализации и благоприятно сказывается на качестве жизни, а также высокую общую (100%) и безрецидивную ( $97,9 \pm 2,1\%$ ) выживаемость.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с минимальным раком вульвы (размер менее 2 см, глубина инвазии менее 5 мм, локализация вне клитора, отсутствие мультифокального роста, отсутствие опухолевых эмболов в сосудах) выполнение лимфодиссекции не показано в связи с низкой частотой метастазирования.

2. Больным с диаметром опухоли более 2 см и инвазией более 5 мм при отсутствии клинических и рентгенологических данных за вторичное поражение лимфоузлов показано определение сигнальных лимфатических узлов для оценки их статуса.

3. В операционной первым этапом необходимо выполнять удаление опухоли, так как опухоль, содержащая Tc99m, создаёт радиационный фон, что препятствует детекции лимфоузлов.

4. В случае определения нескольких ЛУ с одной стороны сигнальным считался узел, расположенный ближе к опухоли. Исследовать при этом необходимо все локализованные ЛУ.

5. При определении сигнальных лимфатических узлов только на стороне поражения и их интактности, установленной при срочном гистологическом исследовании, от лимфодиссекции с контрлатеральной стороны можно отказаться.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Бохман Я. В. Рак вульвы. Руководство по онкогинекологии. Ленинград : Книга по требованию, 1989. С. 128.
2. Бохман Я. В., Койро М. А., Таджибаева Ю. Злокачественные опухоли вульвы. Ташкент : Медицина УзССР, 1986. С. 160.
3. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (Заболеваемость и смертность) / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
4. Урманчеева А. Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогнозы. Практическая онкология. Т. 7, №4, 2006 г. с. 189-196.
5. Aartsen EJ, Albus-Lutter CE. Vulvar sarcoma: clinical implications. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994 Sep;56(3):181-9. Review. PubMed PMID: 7821491.
6. Abang Mohammed DK, Uberoi R, de B Lopes A, Monaghan JM. Inguinal node status by ultrasound in vulva cancer. Gynecol Oncol. 2000 Apr;77(1):93-6. PubMed PMID: 10739696.
7. Achimas-Cadariu P, Harter P, Fisseler-Eckhoff A, Beutel B, Traut A, Du Bois A. Assessment of the sentinel lymph node in patients with invasive squamous carcinoma of the vulva. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(11):1209-14. doi: 10.3109/00016340903317982. PubMed PMID: 19824870.
8. Ahuja A, Ying M, Yang WT, Evans R, King W, Metreweli C. The use of sonography in differentiating cervical lymphomatous lymph nodes from cervical metastatic lymph nodes. Clin Radiol. 1996 Mar;51(3):186-90. PubMed PMID: 8605749.

9. Akrivos N, Rodolakis A, Vlachos G, Sotiropoulou M, Papantoniou V, Biliatis I, Haidopoulos D, Thomakos N, Simou M, Antsaklis A. Detection and credibility of sentinel node in vulvar cancer: a single institutional study and short review of literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Dec;284(6):1551-6. doi: 10.1007/s00404-011-1884-z. Epub 2011 Apr 5. Review. PubMed PMID: 21465249.
10. Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, Herda SC, Murray DR, Vansant JP, Taylor AT. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Semin Nucl Med*. 1997 Jan;27(1):55-67. Review. PubMed PMID: 9122724.
11. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Ross MI, Kuerer HM. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2001 Oct;182(4):393-8. PubMed PMID: 11720678.
12. Albrecht I, Christofori G. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in development and cancer. *Int J Dev Biol*. 2011;55(4-5):483-94. doi: 10.1387/ijdb.103226ia. Review. PubMed PMID: 21858772.
13. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Dec;73(3):914-22. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.09.026. Epub 2015 Sep 25. Review. PubMed PMID: 26404013.
14. American Nuclear Society Research: Medical use of supply radioisotopes. Available at: [http://nuclearconnect.org/wp-content/uploads/2015/09/Medical\\_Use\\_of\\_Radioisotopes\\_web.pdf](http://nuclearconnect.org/wp-content/uploads/2015/09/Medical_Use_of_Radioisotopes_web.pdf)
15. Andrews SJ, Williams BT, DePriest PD, Gallion HH, Hunter JE, Buckley SL, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Therapeutic implications of lymph nodal spread in lateral T1 and T2 squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1994 Oct;55(1):41-6. PubMed PMID: 7959264.

16. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD002036. Review. PubMed PMID: 10796849.
17. Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS, DeCesare SL, Fiorica JV, Drake J. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol.* 2000 Apr;95(4):553-6. PubMed PMID: 10725488.
18. Atamdede F, Hoogerland D. Regional lymph node recurrence following local excision for microinvasive vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1989 Jul;34(1):125-8. PubMed PMID: 2737520.
19. Balat O, Edwards C, Delclos L. Complications following combined surgery (radical vulvectomy versus wide local excision) and radiotherapy for the treatment of carcinoma of the vulva: report of 73 patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(5):501-3. PubMed PMID: 11198043.
20. Basset A. Traitement chirurgical operatoire de l' epithelioma primitif du clitoris indications - technique – resultats // *Rev. Chir.* - 1912, - Vol. 46, - P. 546.
21. Beller U, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Maisonneuve P, Pecorelli S, Odicino F, Heintz AP. Carcinoma of the vulva. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S7-27. PubMed PMID: 17161169.
22. Beriwal S, Coon D, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, Sukumvanich P, Zorn KK, Krivak TC. Preoperative intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008 May;109(2):291-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.10.026. PubMed PMID: 18455637.
23. Berman ML, Soper JT, Creasman WT, Olt GT, DiSaia PJ. Conservative surgical management of superficially invasive stage I vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1989 Dec;35(3):352-7. PubMed PMID: 2599471.

24. Betterman KL, Harvey NL. The lymphatic vasculature: development and role in shaping immunity. *Immunol Rev.* 2016 May;271(1):276-92. doi: 10.1111/imr.12413. Review. PubMed PMID: 27088921.
25. Bézu C, Coutant C, Salengro A, Daraï E, Rouzier R, Uzan S. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surg Oncol.* 2011 Mar;20(1):e55-9. doi: 10.1016/j.suronc.2010.10.002. Epub 2010 Nov 11. Review. PubMed PMID: 21074413.
26. Binder M, Kittler H, Steiner A, Dorffner R, Wolff K, Pehamberger H. Lymph node sonography versus palpation for detecting recurrent disease in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 1997 Oct;33(11):1805-8. PubMed PMID: 9470837.
27. Bipat S, Fransen GA, Spijkerboer AM, van der Velden J, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. Is there a role for magnetic resonance imaging in the evaluation of inguinal lymph node metastases in patients with vulva carcinoma? *Gynecol Oncol.* 2006 Dec;103(3):1001-6. Epub 2006 Jul 21. PubMed PMID: 16859737.
28. Blessing WD, Stoler AJ, Teng SC, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg.* 2002 Oct;184(4):341-5. PubMed PMID: 12383897.
29. Blum A, Schlagenhauff B, Stroebel W, Breuninger H, Rassner G, Garbe C. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients. *Cancer.* 2000 Jun 1;88(11):2534-9. PubMed PMID: 10861430.
30. Bockisch A, Freudenberg LS, Schmidt D, Kuwert T. Hybrid imaging by SPECT/CT and PET/CT: proven outcomes in cancer imaging. *Semin Nucl Med.* 2009

Jul;39(4):276-89. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.03.003. Review. PubMed PMID: 19497404.

31. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg*. 1998 Mar;186(3):275-83. PubMed PMID: 9510258.

32. Bottles K, Lacey CG, Goldberg J, Lanner-Cusin K, Hom J, Miller TR. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 1984 Mar;63(3 Suppl):61S-65S. PubMed PMID: 6322075.

33. Brammen L, Staudenherz A, Polterauer S, Dolliner P, Grimm C, Reinthaller A, Sinzinger H. Sentinel lymph node detection in vulvar cancer patients: a 20 years analysis. *Hell J Nucl Med*. 2014 Sep-Dec;17(3):184-9. doi: 10.1967/s002449910143. Epub 2014 Nov 12. PubMed PMID: 25397623.

34. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. *Gynecol Oncol*. 1995 Jun;57(3):327-34. PubMed PMID: 7774836.

35. Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 1995 May;57(2):215-20. PubMed PMID: 7729737.

36. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977 Feb;39(2):456-66. PubMed PMID: 837331.

37. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, McGlothlin TQ, Noyes RD, Ley PB, Tuttle TM, McMasters KM. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery*. 2005 Jul;138(1):56-63. PubMed PMID: 16003317.

38. Cham S, Chen L, Burke WM, Hou JY, Tergas AI, Hu JC, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Utilization and Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016 Oct;128(4):754-60. doi: 10.1097/AOG.0000000000001648. PubMed PMID: 27607871; PubMed Central PMCID: PMC5035211.
39. Chan JK, Sugiyama V, Pham H, Gu M, Rutgers J, Osann K, Cheung MK, Berman ML, Disaia PJ. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. 2007 Mar;104(3):636-41. Epub 2006 Nov 7. PubMed PMID: 17095080.
40. Cheung TH, Lo WK, Yu MY, Yang WT, Ho S. Extended experience in the use of laparoscopic ultrasound to detect pelvic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):784-8. PubMed PMID: 14984941.
41. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, Domino EF. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy--a common event. *Surgery*. 2001 Sep;130(3):439-42. PubMed PMID: 11562667.
42. Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, Mutch DG, Rader JS, Siegel BA, Herzog TJ. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2002 Apr;85(1):179-84. PubMed PMID: 11925141.
43. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirtos NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ 2nd, Van Le L, Trimble CL. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol*. 2013 Feb;128(2):155-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.034. Epub 2012 Nov 29. PubMed PMID: 23201592; PubMed Central PMCID: PMC3638213.



44. Cordova MA, Hladik WB, Rhodes BA (1984) Validation and characterization of adverse reactions to radiopharmaceuticals. *Noninvasive Med Imag* 1:17–24.
45. Cousins A, Thompson SK, Wedding AB, Thierry B. Clinical relevance of novel imaging technologies for sentinel lymph node identification and staging. *Biotechnol Adv.* 2014 Mar-Apr;32(2):269-79. doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.10.011. Epub 2013 Nov 1. Review. PubMed PMID: 24189095.
46. Couto D, Dias M, Gonçalo M, Pinto E, de Oliveira CF. Diagnostic value of ultrasound and color Doppler in identifying axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(5):568-70. PubMed PMID: 15493167.
47. Creager AJ, Geisinger KR. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for breast carcinoma: current methodologies. *Adv Anat Pathol.* 2002 Jul;9(4):233-43. Review. PubMed PMID: 12072814.
48. Crosbie EJ, Winter-Roach B, Sengupta P, Sikand KA, Carrington B, Murby B, Slade RJ. The accuracy of the sentinel node procedure after excision biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva. *Surg Oncol.* 2010 Dec;19(4):e150-4. doi: 10.1016/j.suronc.2010.08.003. Epub 2010 Sep 15. PubMed PMID: 20833535.
49. Curry SL, Wharton JT, Rutledge F. Positive lymph nodes in vulvar squamous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1980 Feb;9(1):63-7. PubMed PMID: 7353802.
50. Czerniecki BJ, Bedrosian I, Faries M, Alavi A. Revolutionary impact of lymphoscintigraphy and intraoperative sentinel node mapping in the clinical practice of oncology. *Semin Nucl Med.* 2001 Apr;31(2):158-64. Review. PubMed PMID: 11330786.
51. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, Maggioni A, Boccione L, Mangioni C, Colombo N, Paganelli G. Sentinel node

biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer*. 2000 Jan;82(2):295-9. PubMed PMID: 10646880; PubMed Central PMCID: PMC2363267.

52. De Gregorio N, Ebner F, Schwentner L, Friedl TW, Deniz M, Látó K, Kreienberg R, Janni W, Varga D. The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *Gynecol Oncol*. 2013 Oct;131(1):113-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.103. Epub 2013 Aug 7. PubMed PMID: 23932893.

53. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, Aalders JG, Mourits MJ, Van Der Zee AG. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer*. 2002 Dec 1;95(11):2331-8. PubMed PMID: 12436439.

54. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ, Aalders JG, van Der Zee AG. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(15):2811-6. PubMed PMID: 10920128.

55. De Hullu JA, Oonk MH, Ansink AC, Hollema H, Jager PL, van der Zee AG. Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Jul;94(1):10-5. PubMed PMID: 15262113.

56. De Hullu JA, Piers DA, Hollema H, Aalders JG, van der Zee AG. Sentinel lymph node detection in locally recurrent carcinoma of the vulva. *BJOG*. 2001 Jul;108(7):766-8. PubMed PMID: 11467708.

57. De Hullu JA, Pruijm J, Qué TH, Aalders JG, Boonstra H, Vaalburg W, Hollema H, Van Der Zee AG. Noninvasive detection of inguinofemoral lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva by L-[1-11C] -tyrosine positron emission tomography. *Int J Gynecol Cancer*. 1999 Mar;9(2):141-146. PubMed PMID: 11240756.

58. De Simone CP, Van Ness JS, Cooper AL, Modesitt SC, De Priest PD, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. The treatment of lateral T1 and

T2 squamous cell carcinomas of the vulva confined to the labium majus or minus. *Gynecol Oncol.* 2007 Feb;104(2):390-5. Epub 2006 Oct 5. PubMed PMID: 17027067.

59. Di Saia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Apr 1;133(7):825-32. PubMed PMID: 434024.

60. Elisei F, Crivellaro C, Giuliani D, Dolci C, De Ponti E, Montanelli L, La Manna M, Guerra L, Arosio M, Landoni C, Buda A. Sentinel-node mapping in endometrial cancer patients: comparing SPECT/CT, gamma-probe and dye. *Ann Nucl Med.* 2017 Jan;31(1):93-99. doi: 10.1007/s12149-016-1137-0. Epub 2016 Nov 4. PubMed PMID: 27815812.

61. Ennik TA, Allen DG, Bekkers RL, Hyde SE, Grant PT. Effects of previous surgery on the detection of sentinel nodes in women with vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Dec;21(9):1679-83. doi: 10.1097/IGC.0b013e31822dbe3c. PubMed PMID: 21997173.

62. Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, Khafif A, Fliss DM, Schwartz A, Gur E, Skornick Y, Schneebaum S. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med.* 2003 Sep;44(9):1413-20. PubMed PMID: 12960185.

63. Farias-Eisner R, Cirisano FD, Grouse D, Leuchter RS, Karlan BY, Lagasse LD, Berek JS. Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva: the treatment of choice for stage I and II (T1-2N0-1M0) disease. *Gynecol Oncol.* 1994 Apr;53(1):55-8. PubMed PMID: 8175023.

64. Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 May 1;38(2):381-9. PubMed PMID: 9226327.

65. Friedlaender P. Fortschritte der Theerfabrikation und verwandter Industriezweige. Julius Springer : Berlin, 1888. Vol 1, S. 247–249.
66. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, Vergote I. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Jul-Aug;13(4):522-7. PubMed PMID: 12911732.
67. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1928-43. PubMed PMID: 17494926.
68. Ghurani GB, Penalver MA. An update on vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Aug;185(2):294-9. Review. PubMed PMID: 11518882.
69. Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, Pahisa J, Oyen WJ, Paredes P, Olmos RV, Sicart SV. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jul;41(7):1463-77. doi: 10.1007/s00259-014-2732-8. Epub 2014 Mar 8. PubMed PMID: 24609929.
70. Gioux S, Choi HS, Frangioni JV. Image-guided surgery using invisible near-infrared light: fundamentals of clinical translation. *Mol Imaging*. 2010 Oct;9(5):237-55. Review. PubMed PMID: 20868625; PubMed Central PMCID: PMC3105445.
71. Golshan M, Nakhli F. Can methylene blue only be used in sentinel lymph node biopsy for breast cancer? *Breast J*. 2006 Sep-Oct;12(5):428-30. PubMed PMID: 16958960.

72. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960 Jan-Feb;13:77-8. PubMed PMID: 13828575.
73. Griffith JF, Chan AC, Ahuja AT, Leung SF, Chow LT, Chung SC, Metreweli C. Neck ultrasound in staging squamous oesophageal carcinoma - a high yield technique. *Clin Radiol*. 2000 Sep;55(9):696-701. PubMed PMID: 10988048.
74. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Leuchter RS, Moore JG. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 1983 Apr;61(4):408-12. PubMed PMID: 6828268.
75. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Leuchter RS. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1984 Feb;63(2):155-62. PubMed PMID: 6694808.
76. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol*. 1981 Nov;58(5):574-9. PubMed PMID: 7301232.
77. Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer*. 1993 Feb 15;71(4 Suppl):1673-7. Review. PubMed PMID: 8431905.
78. Hall TB, Barton DP, Trott PA, Nasiri N, Shepherd JH, Thomas JM, Moskovic EC. The role of ultrasound-guided cytology of groin lymph nodes in the management of squamous cell carcinoma of the vulva: 5-year experience in 44 patients. *Clin Radiol*. 2003 May;58(5):367-71. PubMed PMID: 12727164.
79. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol*. 2008 Jun;109(3):340-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.041. Epub 2008 Apr 14. PubMed PMID: 18407339.

80. Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P; German Multicenter Study Group. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol*. 2008 Nov;111(2):282-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.007. Epub 2008 Sep 19. PubMed PMID: 18804850.

81. Handgraaf HJ, Verbeek FP, Tummers QR, Boogerd LS, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Gaarenstroom KN. Real-time near-infrared fluorescence guided surgery in gynecologic oncology: a review of the current state of the art. *Gynecol Oncol*. 2014 Dec;135(3):606-13. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.08.005. Epub 2014 Aug 11. Review. PubMed PMID: 25124160.

82. Hassanzade M, Attaran M, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):237-45. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.023. Epub 2013 Apr 20. Review. PubMed PMID: 23612317.

83. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):1015-23. PubMed PMID: 17626265

84. Hicks ML, Hempling RE, Piver MS. Vulvar carcinoma with 0.5 mm of invasion and associated inguinal lymph node metastasis. *J Surg Oncol*. 1993 Dec;54(4):271-3. PubMed PMID: 8255090.

85. Hirsch JI, Tisnado J, Cho SR, Beachley MC. Use of isosulfan blue for identification of lymphatic vessels: experimental and clinical evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 1982 Dec;139(6):1061-4. PubMed PMID: 6983249.

86. Hoffman JS, Kumar NB, Morley GW. Microinvasive squamous carcinoma of the vulva: search for a definition. *Obstet Gynecol*. 1983 May;61(5):615-8. PubMed PMID: 6835615.

87. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, Mortel R. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Apr;164(4):997-1003; discussion 1003-4. PubMed PMID: 2014852.
88. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Krupsky S, Orlock DA, Puliafito CA. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology.* 1994 Mar;101(3):529-33. PubMed PMID: 8127574.
89. Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, Fischer GW. Methylene Blue: Magic Bullet for Vasoplegia? *Anesth Analg.* 2016 Jan;122(1):194-201. doi: 10.1213/ANE.0000000000001045. Review. PubMed PMID: 26678471.
90. Hricak H, Husband J, Panicek DM. *Oncologic imaging: Essential of reporting common cancer.* Philadelphia : Saunders (Elsevier Inc.), 2005. 125 p.
91. Ipenburg NA, Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. Outcome of Melanoma Patients Who Did Not Proceed to Sentinel Node Biopsy After Preoperative Lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol.* 2017 Jan;24(1):117-126. doi: 10.1245/s10434-016-5458-y. Epub 2016 Aug 1. PubMed PMID: 27480356.
92. Iversen T, Abeler V, Aalders J. Individualized treatment of stage I carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol.* 1981 Jan;57(1):85-9. PubMed PMID: 7454180.
93. Iversen T. The value of groin palpation in epidermoid carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1981 Dec;12(3):291-5. PubMed PMID: 7308867.
94. Jain R, Dandekar P, Patravale V. Diagnostic nanocarriers for sentinel lymph node imaging. *J Control Release.* 2009 Sep 1;138(2):90-102. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.05.010. Epub 2009 May 13. Review. PubMed PMID:19445982.

95. Jhingran A. Potential advantages of intensity-modulated radiation therapy in gynecologic malignancies. *Semin Radiat Oncol.* 2006 Jul;16(3):144-51. Review. PubMed PMID: 16814154.
96. Johann S, Klaeser B, Krause T, Mueller MD. Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3):324-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.004. Epub 2008 Jun 25. PubMed PMID: 18582920.
97. Kamran MW, O'Toole F, Meghen K, Wahab AN, Saadeh FA, Gleeson N. Whole-body [18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography scan as combined PET-CT staging prior to planned radical vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy for squamous vulvar cancer: a correlation with groin node metastasis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(3):230-5. PubMed PMID: 24984533.
98. Kanitakis J, Arbona-Vidal E, Faure M. Extensive pigmented vulvar basal-cell carcinoma presenting as pruritus in an elderly woman. *Dermatol Online J.* 2011 Jan 15;17(1):8. PubMed PMID: 21272499.
99. Kataoka MY, Sala E, Baldwin P, Reinhold C, Farhadi A, Hudolin T, Hricak H. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol.* 2010 Apr;117(1):82-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.12.017. Epub 2010 Jan 21. PubMed PMID: 20092880.
100. Katz A, Eifel PJ, Jhingran A, Levenback CF. The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Oct 1;57(2):409-18. PubMed PMID: 12957252.
101. Kelley JL 3rd, Burke TW, Tornos C, Morris M, Gershenson DM, Silva EG, Wharton JT. Minimally invasive vulvar carcinoma: an indication for conservative surgical therapy. *Gynecol Oncol.* 1992 Mar;44(3):240-4. PubMed PMID: 1541436.
102. Kelley LM, Holmes DR. Tracer agents for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: current concerns and directions for the future. *J Surg Oncol.*



2011 Jul 1;104(1):91-6. doi: 10.1002/jso.21791. Epub 2011 Mar 11. Review. PubMed PMID: 21400533.

103. Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O, Sonoda Y, Levine DA, Chi DS, Gemignani ML, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecol Oncol.* 2009 Dec;115(3):453-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.08.026. Epub 2009 Sep 19. PubMed PMID: 19767064.

104. Kieckbusch H, Coldewey SM, Hollenhorst J, Haeseler G, Hillemanns P, Hertel H. Patent blue sentinel node mapping in cervical cancer patients may lead to decreased pulse oximeter readings and positive methaemoglobin results. *Eur J Anaesthesiol.* 2008 May;25(5):365-8. doi: 10.1017/S0265021508003578. Epub 2008 Feb 13. PubMed PMID: 18272013.

105. Kirby TO, Rocconi RP, Numnum TM, Kendrick JE, Wright J, Fowler W, Mutch DG, Bhoola SM, Huh WK, Straughn JM Jr. Outcomes of Stage I/II vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2005 Aug;98(2):309-12. PubMed PMID: 15975642

106. Klemm P, Marnitz S, Köhler C, Braig U, Schneider A. Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecol Oncol.* 2005 Oct;99(1):101-5. PubMed PMID: 15982723.

107. Krohne TU, Allam JP, Novak N, Holz FG. ["Iodine allergy" : A medical myth with risks for the ophthalmological patient]. *Ophthalmologe.* 2016 Dec;113(12):1023-1028. Review. German. PubMed PMID: 27601148.

108. Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, Tian C, Homesley H. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009 Sep;114(3):537-46. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b12f99. PubMed PMID: 19701032.

109. Lai HC, Hsu HM, Cherng CH, Lin SL, Wu CT, Yu JC, Yeh CC. Interference of patent blue dye with pulse oximetry readings, methemoglobin measurements, and blue urine in sentinel lymph node mapping: a case report and review of the literature. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011 Dec;49(4):162-4. doi: 10.1016/j.aat.2011.11.004. Epub 2011 Dec 19. Review. PubMed PMID: 22221691.
110. Land R, Herod J, Moskovic E, King M, Sohaib SA, Trott P, Nasiri N, Shepherd JH, Bridges JE, Ind TE, Blake P, Barton DP. Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jan-Feb;16(1):312-7. PubMed PMID: 16445651.
111. Landkroon AP, de Hullu JA, Ansink AC. Repeat sentinel lymph node procedure in vulval carcinoma. *BJOG*. 2006 Nov;113(11):1333-6. Epub 2006 Sep 15. PubMed PMID: 16978224.
112. Lawrie TA, Patel A, Martin-Hirsch PP, Bryant A, Ratnavelu ND, Naik R, Ralte A. Sentinel node assessment for diagnosis of groin lymph node involvement in vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 27;(6):CD010409. doi: 10.1002/14651858.CD010409.pub2. Review. PubMed PMID: 24970683; PubMed Central PMCID: PMC6457826.
113. Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2011 Jan;98(1):4-17. doi: 10.1002/bjs.7229. Epub 2010 Sep 1. Review. PubMed PMID: 20812233.
114. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2000 Jun;7(5):361-6. PubMed PMID: 10864344.
115. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification

with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2001 Nov;83(2):276-81. PubMed PMID: 11606084.

116. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirtos NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ 2nd, Van Le L, Trimble CL. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3786-91. doi: 10.1200/JCO.2011.41.2528. Epub 2012 Jul 2. PubMed PMID: 22753905; PubMed Central PMCID: PMC3478573.

117. Levenback CF, van der Zee AG, Rob L, Plante M, Covens A, Schneider A, Coleman R, Solima E, Hertel H, Barranger E, Obermair A, Roy M. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2):151-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.035. PubMed PMID: 19457548.

118. Lindell G, Jonsson C, Ehrsson RJ, Jacobsson H, Danielsson KG, Källström BN, Larson B. Evaluation of preoperative lymphoscintigraphy and sentinel node procedure in vulvar cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Sep;152(1):91-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.011. Epub 2010 Jun 29. PubMed PMID: 20579801.

119. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol*. 2000 Oct;53(10):742-9. Review. PubMed PMID: 11064666; PubMed Central PMCID: PMC1731095.

120. Louis-Sylvestre C, Evangelista E, Leonard F, Itti E, Meignan M, Paniel BJ. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Apr;97(1):151-4. PubMed PMID: 15790451.

121. Madeddu G, Spanu A. Use of tomographic nuclear medicine procedures, SPECT and pinhole SPECT, with cationic lipophilic radiotracers for the evaluation of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Jun;31 Suppl 1:S23-34. Epub 2004 Apr 15. Review. PubMed PMID: 15085293.
122. Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, Soldà M, Coscio S, Spinetti G, Maneo A, Ferrero A, Konishi De Toffoli G. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer*. 2000 Jul 1;89(1):116-22. PubMed PMID: 10897008.
123. Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, Gaffey TA, Leslie KO, Webb MJ, Podratz KC. Squamous cell carcinoma of the vulva stage IA: long-term results. *Gynecol Oncol*. 2000 Jan;76(1):24-7. PubMed PMID: 10620436.
124. Mäkelä PJ, Leminen A, Kääriäinen M, Lehtovirta P. Pretreatment sonographic evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *J Ultrasound Med*. 1993 May;12(5):255-8. PubMed PMID: 8345551.
125. Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2006 May;32(4):381-4. Epub 2006 Mar 2. Review. PubMed PMID: 16515852.
126. Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, Małysiak S, Kowalska M, Zapalska A, Rogozińska E, Baldwin P, Ganesan R, Borowiack E, Barton P, Roberts T, Khan K, Sundar S. Sentinel lymph node biopsy in vulval cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Jun 10;110(12):2837-46. doi: 10.1038/bjc.2014.205. Epub 2014 May 27. Review. PubMed PMID: 24867697; PubMed Central PMCID: PMC4056048.
127. Messina JL, Rosa M. Pathologic evaluation of sentinel nodes. *Cancer J*. 2015 Jan-Feb;21(1):33-8. doi: 10.1097/PPO.000000000000087. Review. PubMed PMID: 25611778.

128. Molpus KL, Kelley MC, Johnson JE, Martin WH, Jones HW 3rd. Sentinel lymph node detection and microstaging in vulvar carcinoma. *J Reprod Med.* 2001 Oct;46(10):863-9. PubMed PMID: 11725728.

129. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, Port E, Petrek J, Cody HS 3rd, Borgen PI. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg.* 2002 Aug;95(2):385-8, table of contents. PubMed PMID: 12145056.

130. Moran MS, Castrucci WA, Ahmad M, Song H, Lund MW, Mani S, Chamberlain D, Higgins SA. Clinical utility of the modified segmental boost technique for treatment of the pelvis and inguinal nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 15;76(4):1026-36. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.066. PubMed PMID: 19596174.

131. Morotti M, Valenzano Menada M, Motzo M, Vincentelli A, Casabona F, Ferrero S, et al. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for vulvar cancer. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2011; Vol. 21:S917.

132. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery.* 1999 Oct;126(4):714-20; discussion 720-2. PubMed PMID: 10520920.

133. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992 Apr;127(4):392-9. PubMed PMID: 1558490.

134. Moskovic EC, Shepherd JH, Barton DP, Trott PA, Nasiri N, Thomas JM. The role of high resolution ultrasound with guided cytology of groin lymph nodes in the management of squamous cell carcinoma of the vulva: a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Aug;106(8):863-7. PubMed PMID: 10453840.

135. National Center Institute Research, Vulvar Cancer Treatment for health professionals Bethesda (MD); Bookshelf ID: NBK65760 PMID: 26389203. Available at: [http://www.cancer.gov/types/vulvar/hp/vulvar-treatment-pdq#section/\\_1](http://www.cancer.gov/types/vulvar/hp/vulvar-treatment-pdq#section/_1). Accessed August 3, 2015

136. Navalkissoor S, Wagner T, Gnanasegaran G, Buscombe J. SPECT/CT in imaging sentinel nodes. *Clinical and Translational. Imaging*, 3(3), pp.203-215. NCCN, 2016.

137. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, van Dorst EB, van der Velden J, Hermans RH, van der Putten HW, Drouin P, Runnebaum IB, Sluiter WJ, van der Zee AG. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*. 2010 Jul;11(7):646-52. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70104-2. Epub 2010 May 25. PubMed PMID: 20537946.

138. Origoni M, Sideri M, Garsia S, Carinelli SG, Ferrari AG. Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO. *Gynecol Oncol*. 1992 Jun;45(3):313-6. PubMed PMID: 1612509.

139. Paladini D, Cross P, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer*. 1994 Nov 1;74(9):2491-6. PubMed PMID: 7923005.

140. Pappa KI, Vlachos GD, Roubelakis M, Vlachos DE, Kalafati TG, Loutradis D, Anagnostou NP. Low mutational burden of eight genes involved in the MAPK/ERK,PI3K/AKT, and GNAQ/11 pathways in female genital tract primary melanomas. *Biomed Res Int*. 2015;2015:303791. doi: 10.1155/2015/303791. Epub 2015 Jan 28. PubMed PMID: 25695059; PubMed Central PMCID: PMC4324736.

141. Pereira ER, Jones D, Jung K, Padera TP. The lymph node microenvironment and its role in the progression of metastatic cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2015 Feb;38:98-105. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.01.008. Epub 2015 Jan 22. Review. PubMed PMID: 25620792; PubMed Central PMCID: PMC4397158.

142. Piñero A, Illana J, García-Palenciano C, Cañizares F, Canteras M, Cañadillas V, Durán E, Parilla P. Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg.* 2004 Nov;139(11):1204-7. PubMed PMID: 15546820.

143. Piura B, Rabinovich A, Cohen Y, Friger M, Glezerman M. Squamous cell carcinoma of the vulva in the south of Israel: a study of 50 cases. *J Surg Oncol.* 1998 Mar;67(3):174-81. PubMed PMID: 9530888.

144. Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, Williams TJ. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol.* 1983 Jan;61(1):63-74. PubMed PMID: 6823350.

145. Polom K, Murawa D, Rho YS, Nowaczyk P, Hünerbein M, Murawa P. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: a literature review. *Cancer.* 2011 Nov 1;117(21):4812-22. doi: 10.1002/cncr.26087. Epub 2011 Apr 11. Review. PubMed PMID: 21484779.

146. Polterauer S, Schwameis R, Grimm C, Hillemanns P, Jückstock J, Hilpert F, de Gregorio N, Hasenburg A, Sehouli J, Fürst ST, Strauß HG, Baumann K, Thiel F, Mustea A, Harter P, Wimberger P, Kölbl H, Reinthaller A, Woelber L, Mahner S. Lymph node ratio in inguinal lymphadenectomy for squamous cell vulvar cancer: Results from the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol.* 2019 May;153(2):286-291. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.02.007. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30760408

147. Polterauer S, Schwameis R, Grimm C, Macuks R, Iacoponi S, Zalewski K, Zapardiel I; VULCAN Study Collaborative Group. Prognostic value of lymph node ratio and number of positive inguinal nodes in patients with vulvar cancer.

Gynecol Oncol. 2017 Oct;147(1):92-97. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.142. Epub 2017 Aug 7. PubMed PMID: 28797698.

148. Rob L, Robova H, Pluta M, Strnad P, Kacirek J, Skapa P, Taborska K. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Jan-Feb;17(1):147-53. PubMed PMID: 17291246.

149. Ross MJ, Ehrmann RL. Histologic prognosticators in stage I squamous cellcarcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 1987 Nov;70(5):774-84. PubMed PMID: 3658290.

150. Rouzier R, Haddad B, Atallah D, Dubois P, Paniel BJ. Surgery for vulvar cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2005 Dec;48(4):869-78. Review. PubMed PMID: 16286833.

151. Rouzier R, Haddad B, Dubernard G, Dubois P, Paniel BJ. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg*. 2003 Mar;196(3):442-50. PubMed PMID: 12648697.

152. Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell MF, Atkinson EN, Bass S, McGuffee V, Silva E. Prognostic indicators for invasive carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1991 Sep;42(3):239-44. PubMed PMID: 1955186.

153. Saha S, Jacklin R, Siddika A, Clayton G, Dua S, Smith S. Safety of radioactive sentinel node biopsy for breast cancer and the pregnant surgeon - A review. *Int J Surg*. 2016 Dec;36(Pt A):298-304. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.11.019. Epub 2016 Nov 10. Review. PubMed PMID: 27840311.

154. Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M, van der Vorst JR, Kuppen PJ, Löwik CW, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol*. 2011 Sep 1;104(3):323-32. doi: 10.1002/jso.21943.



Epub 2011 Apr 14. Review. PubMed PMID: 21495033; PubMed Central PMCID: PMC3144993.

155. Schauer AJ, et al., 2005a. General Techniques in Surgical Investigations. In U. Heilmann, ed. *The Sentinel Lymph Node Concept*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 89–99.

156. Schauer AJ, et al., 2005b. Lymphatic Drainage to the SLN. In U. Heilmann, ed. *The Sentinel Lymph Node Concept*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 51–57.

157. Schauer, AJ, et al., 2005c. Main Techniques of Sentinel Lymph Node Labeling. In U. Heilmann, ed. *The Sentinel Lymph Node Concept*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 5–9.

158. Segrè E, Seaborg GT. Nuclear isomerism in element 43. *Phys Rev*. 1938, 54:772 DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.54.772.2>

159. Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ. Role of sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma. *J Clin Ultrasound*. 2004 Sep;32(7):323-32. PubMed PMID: 15293298.

160. Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Oct;99(1):206-14. Review. PubMed PMID: 16081147.

161. Sidor J, Diallo-Danebrock R, Eltze E, Lellé RJ. Challenging the concept of microinvasive carcinoma of the vulva: report of a case with regional lymph node recurrence and review of the literature. *BMC Cancer*. 2006 Jun 14;6:157. Review. PubMed PMID: 16774683; PubMed Central PMCID: PMC1513243.

162. Singh K, Orakwue CO, Honest H, Balogun M, Lopez C, Luesley DM. Accuracy of magnetic resonance imaging of inguinofemoral lymph nodes in vulval

cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):1179-83. PubMed PMID: 16803503.

163. Sobin L, et al. Principles of cancer staging. In B. O'Sullivan et al., eds. *UICC Manual of Clinical Oncology*. 2015. Chichester, England: Wiley-Blackwell, pp. 34–39.

164. Sohaib SA, Richards PS, Ind T, Jeyarajah AR, Shepherd JH, Jacobs IJ, Reznek RH. MR imaging of carcinoma of the vulva. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Feb;178(2):373-7. PubMed PMID: 11804896.

165. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol*. 1992 Apr;79(4):490-7. PubMed PMID: 1553164.

166. Stoffels I, Müller M, Geisel MH, Leyh J, Pöppel T, Schadendorf D, Klode J. Cost-effectiveness of preoperative SPECT/CT combined with lymphoscintigraphy vs. lymphoscintigraphy for sentinel lymph node excision in patients with cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Sep;41(9):1723-31. doi: 10.1007/s00259-014-2771-1. Epub 2014 Apr 25. PubMed PMID: 24764035.

167. Strien L, Leidenius M, Heikkilä P. False-positive and false-negative sentinel node findings in 473 breast cancers. *Hum Pathol*. 2012 Nov;43(11):1940-7. doi: 10.1016/j.humpath.2012.01.022. Epub 2012 May 9. PubMed PMID: 22575258.

168. Suutari J. (Säteilyturvakeskus), Röntgentutkimusten säteilyannoksia. *Säteily terveydenhuollossa*, 2017.

169. Tanaka E, Choi HS, Fujii H, Bawendi MG, Frangioni JV. Image-guided oncologic surgery using invisible light: completed pre-clinical development for sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol*. 2006 Dec;13(12):1671-81. Epub 2006 Sep 29. PubMed PMID: 17009138; PubMed Central PMCID: PMC2474791.

170. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res.* 2001;3(2):109-12. Epub 2001 Jan 23. PubMed PMID: 11250756; PubMed Central PMCID: PMC139441.

171. Tantipalakorn C, Robertson G, Marsden DE, Gebiski V, Hacker NF. Outcome and patterns of recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 2009 Apr;113(4):895-901. doi: 10.1097/AOG.0b013e31819b413f. PubMed PMID: 19305336.

172. Terada KY, Coel MN, Ko P, Wong JH. Combined use of intraoperative lymphatic mapping and lymphoscintigraphy in the management of squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1998 Jul;70(1):65-9. PubMed PMID: 9698476.

173. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg.* 2005 Sep;92(9):1068-80. Review. PubMed PMID: 16106479.

174. Thangavelu A, Andrew A, Buxton EJ. Groin recurrence following Stage 1A squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2006 Apr;101(1):172-4. Epub 2005 Nov 7. PubMed PMID: 16274738.

175. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg.* 2005 Feb;189(2):236-9. Review. PubMed PMID: 15720998.

176. Treseler P. Pathologic examination of the sentinel lymph node: what is the best method? *Breast J.* 2006 Sep-Oct;12(5 Suppl 2):S143-51. Review. PubMed PMID: 16958994.

177. Vaidya JS, Vyas JJ, Thakur MH, Khandelwal KC, Mitra I. Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1996 Apr;22(2):140-3. PubMed PMID: 8608829

178. Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Jansen L, Rutgers EJ, Borger J, Horenblas S, Kroon BB. Lymphoscintigraphy in oncology: a rediscovered challenge. *Eur J Nucl Med*. 1999 Apr;26(4 Suppl):S2-S10. Review. PubMed PMID: 10199926.

179. Valdés Olmos RA, Rietbergen DD, Vidal-Sicart S, Manca G, Giammarile F, Mariani G. Contribution of SPECT/CT imaging to radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, melanoma, and other solid cancers: from "open and see" to "see and open". *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jun;58(2):127-39. Review. PubMed PMID: 24835289.

180. Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S, Giammarile F, Zaknun JJ, Van Leeuwen FW, Mariani G. The GOSTT concept and hybrid mixed/virtual/augmented reality environment radioguided surgery. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jun;58(2):207-15. Review. PubMed PMID: 24835294.

181. Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S. Introducing new perspectives in radioguided intervention. *Clinical and Translational Imaging*. 2016, 4(5), pp. 307–311.

182. Van den Berg NS, Buckle T, Kleinjan GI, Klop WM, Horenblas S, Van Der Poel HG, Valdés-Olmos RA, Van Leeuwen FI. Hybrid tracers for sentinel node biopsy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jun;58(2):193-206. Review. PubMed PMID: 24835293.

183. Van den Berg NS, van Leeuwen FW, van der Poel HG. Fluorescence guidance in urologic surgery. *Curr Opin Urol*. 2012 Mar;22(2):109-20. doi: 10.1097/MOU.0b013e3283501869. Review. PubMed PMID: 22262249.

184. Van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Kroon BB, Nieweg OE. The Hybrid SPECT/CT as an additional lymphatic mapping tool in patients with breast cancer. *World J Surg.* 2008 Sep;32(9):1930-4. doi: 10.1007/s00268-008-9618-5. Review. PMID: 18478289.

185. Van der Velden J, Kooyman CD, Van Lindert AC, Heintz AP. A stage Ia vulvar carcinoma with an inguinal lymph node recurrence after local excision. A case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 1992 May;2(3):157-159. PubMed PMID: 11576252.

186. Van der Velden. Some aspects of the management of squamous cell carcinoma of the vulva // *Gynecol Oncol.* - 1996, Vol. 65, - P. 46-47.

187. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884–9.

188. Van Diest PJ, Peterse HL, Borgstein PJ, Hoekstra O, Meijer CJ. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med.* 1999 Apr;26(4 Suppl):S43-9. Review. PubMed PMID: 10199932.

189. Varghese P, Abdel-Rahman AT, Akberali S, Mostafa A, Gattuso JM, Carpenter R. Methylene blue dye--a safe and effective alternative for sentinel lymph node localization. *Breast J.* 2008 Jan-Feb;14(1):61-7. doi: 10.1111/j.1524-4741.2007.00519.x. PubMed PMID: 18186867.

190. Verbeek FP, Tummers QR, Rietbergen DD, Peters AA, Schaafsma BE, van de Velde CJ, Frangioni JV, van Leeuwen FW, Gaarenstroom KN, Vahrmeijer AL. Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer Using Combined Radioactive and Fluorescence Guidance. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Jul;25(6):1086-93. doi: 10.1097/IGC.0000000000000419. PubMed PMID: 25768079; PubMed Central PMCID: PMC4478233.

191. Vidal-Sicart S, Rioja ME, Paredes P, Keshtgar MR, Valdés Olmos RA. Contribution of perioperative imaging to radioguided surgery. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jun;58(2):140-60. Review. PubMed PMID: 24835290.
192. Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA. Synergism of SPECT/CT and portable gamma cameras for intraoperative sentinel lymph node biopsy in melanoma, breast cancer, and other malignancies. *Clinical and Translational Imaging*. 2016, 4(5), pp.313–327.
193. Vieira SC, Sousa RB, Tavares MB, de Abreu BA, Ibiapina JO, de Sousa Oliveira AK, Zeferino LC. Changes in pulse oximetry after patent blue dye injection into the uterine cervix. *Ann Surg Oncol*. 2008 Oct;15(10):2862-6. doi: 10.1245/s10434-008-0089-6. Epub 2008 Aug 12. PubMed PMID: 18696155.
194. Vijaykumar DK, Prahlad S, Chaturvedi HK. Ultrasound evaluation of pelvic nodes in cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1995;16(3):224-7. PubMed PMID: 7664772.
195. Volgger B, Marth C, Zeimet A, Müller-Holzner E, Ruth N, Dapunt O. Fulminant course of a microinvasive vulvar carcinoma in an immunosuppressed woman. *Gynecol Oncol*. 1997 Apr;65(1):177-9. PubMed PMID: 9103410.
196. Wagner T, Buscombe J, Gnanasegaran G, Navalkissoor S. SPECT/CT in sentinel node imaging. *Nucl Med Commun*. 2013 Mar;34(3):191-202. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835c5a24. Review. PubMed PMID: 23276829.
197. Wharton JT, Gallager S, Rutledge FN. Microinvasive carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*. 1974 Jan 15;118(2):159-62. PubMed PMID: 4809402.
198. Woelber L, Mahner S, Voelker K, Eulenburg CZ, Giesecking F, Choschzick M, Jaenicke F, Schwarz J. Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res*. 2009 Feb;29(2):545-52. PubMed PMID: 19331201.

199. Woolderink JM, de Bock GH, de Hullu JA, Davy MJ, van der Zee AG, Mourits MJ. Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):293-9. Epub 2006 May 2. PubMed PMID: 16631238.

200. Zanzonico P, Heller S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med*. 2000 Jan;30(1):33-48. Review. PubMed PMID:10656242.