

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

На правах рукописи

БИСЯРИН МИХАИЛ ИВАНОВИЧ

**Возможности использования радионуклидной
визуализации лимфотока для создания
оптимальных радиационных полей при лучевом
лечении больных раком шейки матки**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертационная работа на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

И.В. Берлев

доктор медицинских наук

С.Н. Новиков

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ - 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Актуальность темы.....	3
Цель исследования.....	6
Задачи исследования.....	6
Научная новизна.....	7
Теоретическая и практическая значимость работы.....	7
Методология и методы исследования.....	8
Положения, выносимые на защиту.....	9
Степень достоверности и апробация результатов.....	10
Внедрение результатов исследования.....	10
Личный вклад автора.....	10
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	11
Структура и объём диссертации.....	11
Глава 1. Обзор литературы	12
Глава 2. Материал и методы	39
2.1. Общая характеристика материала	41
2.2. Статистический анализ	50
Глава 3. Результаты собственных исследований. Информативность ОФЭКТ-КТ визуализации и биопсии сигнальных лимфатических узлов	54
Глава 4. Возможности использования данных ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов при определении оптимальной топографии радиационных полей	61
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

У больных локализованным раком шейки матки (РШМ) статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ) является одним из наиболее важных прогностических факторов, который во многом определяет лечебную тактику [4]. В частности, у больных раком шейки матки I-IIА стадиями радикальное хирургическое лечение рассматривается в качестве основного метода лечения, в то время как при более распространенном заболевании, в том числе и при поражении регионарных ЛУ на первый план выходит химиолучевая терапия [5]. К сожалению, возможности инструментальных методов диагностики ограничены. Чувствительность рентгеновской компьютерной томографии (КТ), которая рассматривается в качестве стандартного метода стадирования больных РШМ, не превышает 60-80% [92]. Несмотря на достигающую 90% высокую специфичность магнитно-резонансной томографии (МРТ), ее чувствительность при диагностике поражения тазовых лимфатических узлов оказалась ниже 50-70% [176]. Достаточно осторожно оцениваются и возможности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ). По данным разных авторов чувствительность ПЭТ-КТ при выявлении регионарных метастазов рака шейки матки варьирует от 36% до 80%, а частота ложноотрицательных заключений при определении изменений в парааортальных ЛУ составляет 12-22% [94, 113]. В связи с этим, тазовая лимфодиссекция остается неотъемлемым компонентом хирургического лечения пациенток с ранними (I-IIА) стадиями РШМ [1, 3]. Вместе с тем известно, что у 85-96% этих больных метастазы в регионарных лимфатических узлах не определяются [54]. В этом случае выполнение тазовой лимфодиссекции не изменяет эффективность терапии, но существенно повышает объем и травматичность

хирургического вмешательства, и значительно увеличивает частоту осложнений лечения [89].

На протяжении нескольких последних десятилетий в клинической практике активно разрабатывалась концепция сигнальных лимфатических узлов – первых ЛУ на пути лимфотока от опухоли в регионарный лимфатический бассейн [62]. Было показано, что идентификация сигнальных ЛУ и их последующее морфологическое исследование обеспечивает высокую точность в предсказании статуса регионарных лимфатических узлов [157].

В настоящее время биопсия сигнальных ЛУ достаточно часто используется для стадирования опухолевого процесса у больных РШМ I-IIA стадий; представлен целый ряд клинических факторов, способных оказать существенное влияние на информативность биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных I-IIA стадиями рака шейки матки: технология процедуры и препарат, используемый для маркировки сигнальных ЛУ [3], размер первичной опухоли более 2 см [147] или более 4 см [180], характер лимфотока от опухоли, определяемый при радионуклидной визуализации [104]. К сожалению, в отечественной литературе имеются единичные работы, посвященные изучению биопсии сигнальных ЛУ у больных РШМ; остаются неизученными возможности использования единственного зарегистрированного в Российской Федерации радиоколлоидного препарата «^{99m}Tc-Технефит» для маркировки сигнальных лимфатических узлов и выполнения их последующей биопсии. Не изучено влияние различных клинических факторов на информативность биопсии сигнальных ЛУ с препаратом «^{99m}Tc-Технефит» у больных раком шейки матки I-IIA стадии.

При увеличении степени распространенности процесса, при IB2, IIB-IIIВ стадиях РШМ, химиолучевое лечение рассматривается в качестве стандартной противоопухолевой терапии. При этом надо заметить, что, развитие методов дистанционной лучевой терапии (IMRT – intensity-

modulated radiotherapy – модулированная по интенсивности лучевая терапия; ViMat – volumetric modulated arc therapy – мощностно–модулированная или арк-терапия) и совершенствование технологий брахитерапии, в частности, введение в клиническую практику индивидуального 3D планирования брахитерапии, значительно расширили возможности радикального лечения этой категории больных. Можно предположить, что использование персонифицированного подхода к выбору оптимального объема облучения у женщин, страдающих раком шейки матки, позволит оптимизировать соотношения противоопухолевой эффективности лучевой терапии и ее безопасности.

Степень разработанности темы. Проспективное рандомизированное исследование М. Rotman и соавт. (2011) показало, что облучение тазовых и параортальных ЛУ достоверно увеличивает общую выживаемость и снижает риск возникновения отдаленных метастазов [11]. Косвенным подтверждением этих данных являются результаты метаанализа L. G. Sapienza и соавт. (2017), которые у 1000 больных РШМ изучили эффективность облучения регионарных лимфатических узлов с включением только тазовых или тазовых и параортальных ЛУ и показали снижение частоты возникновения рецидивов в параортальной области после ее облучения [52]. С другой стороны, согласно результатам проспективного исследования, выполненного европейскими авторами, облучение параортальных лимфатических узлов приводит к существенному увеличению числа гематологических осложнений при отсутствии достоверного повышения общей и безрецидивной выживаемости [75]. М. L. Уар и соавт. (2014) сообщают, что при проведении расширенной программы лучевой терапии, включающей в себя облучение тазовых и параортальных ЛУ, частота гематологической токсичности III степени увеличивается с 16% до 49% [177] и, по данным J. Jung и соавт. (2014), может достигать 80% [76]. Противоречивость литературных данных свидетельствует о том, что существует группа больных раком шейки матки, у которых облучение

парааортальных ЛУ может повысить эффективность противоопухолевой терапии. С другой стороны, у значительной части больных РШМ расширение топографии радиационных полей (с включением в объем облучения тазовых и парааортальных ЛУ) приведет к серьезному росту гематологической токсичности без положительного противоопухолевого ответа.

Определение индивидуальных путей лимфотока может быть важным шагом на пути оптимизации объемов облучения регионарных лимфатических узлов у больных раком шейки матки.

Цель исследования

Изучить возможности радионуклидной визуализации путей лимфотока от первичной опухоли для оптимизации формирования радиационных полей при проведении лучевого лечения больных раком шейки матки.

Задачи исследования:

1. Установить частоту визуализации лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды, у больных раком шейки матки.
2. Изучить топографию лимфатических узлов, определяемых при радионуклидной визуализации путей лимфотока от новообразований шейки матки.
3. Установить насколько точно статус лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоидный фармпрепарат, отражает состояние регионарных лимфатических узлов у больных раком шейки матки, проведя тщательное морфологическое изучение лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоидный фармпрепарат, со статусом лимфатических узлов, их не поглощающих.
4. Оценить значение радионуклидной визуализации путей лимфотока для определения топографии радиационных полей у больных раком шейки матки.

Научная новизна

1. Показана возможность ОФЭКТ-КТ визуализации индивидуальных путей лимфотока с помощью отечественного радиофармпрепарата «^{99m}Tc-Технефит» у больных раком шейки матки.
2. Показано, что у больных раком шейки матки I-IIА стадий с билатеральным лимфотоком метастазы всегда локализуются в проекции сигнальных лимфатических узлов.
3. Установлены ОФЭКТ-КТ признаки, указывающие на высокий риск поражения регионарных лимфатических узлов, не визуализируемых при ОФЭКТ исследовании индивидуальных путей лимфотока.
4. Проведена оценка диагностических возможностей биопсии сигнальных лимфатических узлов, выявляемых с использованием отечественного радиофармпрепарата «^{99m}Tc-Технефит», у женщин, страдающих раком шейки матки I-IIА стадий.
5. Установлены ОФЭКТ-КТ признаки, говорящие о высокой вероятности получения ложноотрицательных заключений при проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки I-IIА стадий, выделена группа пациенток раком шейки матки I-IIА стадии, у которых точность отрицательных заключений при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов достигает 100%.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обнаружено, что частота поражения тазовых лимфатических узлов достоверно выше в тех случаях, когда сигнальные узлы визуализируются в одной половине таза и билатерально в проекции общих подвздошных лимфатических узлов. Подобный вариант лимфотока наблюдался у 20% обследованных больных.

Визуализация сигнальных лимфатических узлов в обеих половинах таза отмечалась у 60,7% обследованных больных. В этом случае топография пораженных регионарных лимфатических узлов полностью совпадала с топографией сигнальных ЛУ. Это дает возможность использования ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов для создания индивидуальных полей облучения у женщин, страдающих раком шейки.

В настоящей работе показана высокая диагностическая точность биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки I-IIА стадий, если они визуализируются в обеих половинах таза.

Кроме того, оказался весьма вероятен высокий риск получения ложноотрицательных заключений при проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов в случае выявления моностерального лимфотока при раке шейки матки I-IIА стадий.

Методология и методы исследования

В результате библиотечно-информационной и документационной деятельности была создана база данных, включившая сведения о 55 женщинах, страдающих раком шейки матки I-IIА стадий. Маркировка сигнальных лимфатических узлов, их визуализация с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в сочетании с рентгеновской компьютерной томографией и последующей идентификация во время хирургического вмешательства проводились с использованием отечественного коллоидного радиофармпрепарата «^{99m}Tc-Технефит». Полученные данные о локализации всех ЛУ, накапливающих радиоколлоид, сравнивались с границами стандартных радиационных полей, используемых при лучевой терапии у больных РШМ, проводилась коррекция этих полей. Конкретно-научный метод включал в себя функциональную диагностику.

В целом, из общенаучных методов в работе использованы метод экспертных оценок, логический и дедуктивный анализы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Как показывает ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов, у больных раком шейки матки имеет место выраженная вариабельность путей лимфотока от первичной опухоли.
2. У больных раком шейки матки ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов приобретает клиническую значимость при формировании индивидуальных радиационных полей для облучения регионарных лимфатических узлов, в первую очередь, когда решается вопрос о целесообразности радиационного воздействия на парааортальные и пресакральные зоны.
3. У женщин, страдающих раком шейки матки I-IIА стадий с локализацией сигнальных лимфатических узлов в обеих половинах таза, определяется низкий риск поражения регионарных лимфатических узлов, причем во всех случаях метастазы обнаруживаются в сигнальных лимфатических узлах.
4. У больных раком шейки матки I-IIА стадий с локализацией сигнальных лимфатических узлов в обеих половинах таза биопсия сигнальных узлов характеризуется высокой точностью в предсказании статуса регионарных лимфатических узлов.
5. У больных раком шейки матки I-IIА стадий отсутствие визуализации сигнальных лимфатических узлов в одной из половин таза ассоциируется с достоверным увеличением риска поражения регионарных лимфатических узлов. При этом, наиболее часто метастатические изменения локализуются в лимфатических узлах, не накапливающих радиоколлоиды. В этом случае биопсия сигнальных лимфатических узлов характеризуется высоким риском наличия ложноотрицательных заключений.

Степень достоверности и апробация результатов

О достоверности результатов свидетельствуют достаточное число наблюдений, выбранных в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование адекватных статистических методов анализа данных.

Основные положения диссертации были представлены на Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «АЛМАЗОВСКИЕ ЧТЕНИЯ — 2018». Результаты исследования также доложены и обсуждены на Европейском конгрессе Ядерной медицины (EANM 2018) «Lymph flow guided radiotherapy in patients with cervical cancer», Radiotherapy and oncology vol:127 Приложение:1 S416-S417: EP-2017. По теме диссертации опубликовано 4 работы в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК. Получен патент на изобретение «Способ определения индивидуального объема облучения лимфоузлов у больных раком шейки матки», № 2709139С1 от 16.12.2019 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность хирургического отделения онкогинекологии, отделения радионуклидной диагностики и радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором лично проводилось обследование пациенток раком шейки матки I-IIА стадий с проведением маркировки сигнальных лимфатических узлов, последующей их визуализации с помощью однофотонной

эмиссионной компьютерной томографии в сочетании с рентгеновской компьютерной томографией и интерпретация полученных данных.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала – 100%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей 14.01.12 – «онкология», конкретно пункту 5 и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, конкретно пунктам 1 и 2.

Структура и объём диссертации

Стиль диссертации традиционный. Она написана на 127 страницах, включает 17 таблиц и 48 рисунков. В перечень глав включены «Обзор литературы», «Материал и методы», 2 главы собственных результатов («Информативность ОФЭКТ-КТ визуализации и биопсии сигнальных лимфатических узлов» и «Возможности использования данных ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов при определении оптимальной топографии радиационных полей»), «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы». Последняя включает в себя 201 отечественную и зарубежную публикацию.

ГЛАВА 1

Обзор литературы

У больных локализованным раком шейки матки статус регионарных лимфатических узлов является одним из наиболее важных прогностических факторов, который, во многом, определяет лечебную тактику [4]. В частности, у больных раком шейки матки I-IIА стадиями радикальное хирургическое лечение рассматривается в качестве основного метода терапии, в то время как при более распространенном заболевании, в том числе и при поражении регионарных ЛУ на первый план выходит химиолучевая терапия [5]. К сожалению, возможности инструментальных методов диагностики поражения лимфоузлов ограничены [38]. Чувствительность рентгеновской компьютерной томографии, которая рассматривается в качестве стандартного метода стадирования больных РШМ, не превышает 60-80% [13, 37, 49]. В Таблице 1 и на Рисунке 1 представлены показатели чувствительности, специфичности, отношение правдоподобий для «позитивов» и «негативов», отношение шансов и площадь под ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приемника), которые составляют 0,57 (95% CI 0,44–0,69), 0,91 (95% CI 0,88–0,94), 6,4 (95% CI 4,4–9,4), 0,47 (95% CI 0,35–0,63), 14 (95% CI 8–25) и 0,89 (95% CI 0,86–0,92) соответственно. Большей точностью КТ обладала по отношению к парааортальной зоне (AUC 0,91 (95% CI 0,88–0,93)). В Таблице 2 и на Рисунке 2 обобщены сведения из 42 источников, исследовавших информативность МРТ. Чувствительность, специфичность,

отношение правдоподобий для «позитивов» и «негативов», отношение шансов и площадь под ROC-кривой были равны 0,54 (95% CI 0,46–0,61), 0,93 (95% CI 0,91–0,95), 8,2 (95% CI 6–11,1), 0,5 (95% CI 0,43–0,58), 16 (95% CI 11–24) и 0,85 (95% CI 0,81–0,87) соответственно. Точность в определении поражения тазовых ЛУ с помощью МРТ была выше, чем в определении парааортальных зон поражения (AUC 0,87 (95% CI 0,84–0,9)) (Таблица 2).

Таблица 1. Информативность КТ в определении статуса регионарных лимфатических узлов [92]

Принципы стратификации	Подгруппы	Количество публикаций	Чувствительность (95% CI)	Специфичность (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	OR (95% CI)	AUC (95% CI)
Единицы сравнения	Пациенты	18	0,59 (0,44–0,73)	0,91 (0,87–0,94)	6,5 (4,3–9,9)	0,45 (0,31–0,65)	14 (7–29)	0,9 (0,87–0,92)
	ЛУ	4	0,50 (0,32–0,68)	0,92 (0,84–0,96)	6,1 (2,7–14)	0,54 (0,36–0,8)	11 (4–35)	0,83 (0,79–0,86)
Метастазы	ПА	9	0,68 (0,52–0,81)	0,9 (0,84–0,94)	7,1 (4,2–12)	0,35 (0,22–0,56)	20 (9–47)	0,91 (0,88–0,93)
	Таз	9	0,48 (0,34–0,62)	0,91 (0,86–0,94)	5,1 (2,9–9,1)	0,58 (0,43–0,77)	9 (4–20)	0,84 (0,81–0,87)
	Таз+ПА	4	0,47 (0,29–0,65)	0,95 (0,89–0,98)	4,9 (1–22,6)	0,65 (0,33–1,28)	18 (4–71)	0,88 (0,85–0,91)
Итого	-	22	0,57 (0,44–0,69)	0,91 (0,88–0,94)	6,4 (4,4–9,4)	0,47 (0,35–0,63)	14 (8–25)	0,89 (0,86–0,92)

Таблица 2. Информативность МРТ в определении статуса регионарных лимфатических узлов [92]

Принципы стратификации	Подгруппы	Количество публикаций	Чувствительность (95% CI)	Специфичность (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	OR (95% CI)	AUC (95% CI)
Единицы сравнения	Пациенты	24	0,59 (0,51–0,67)	0,9 (0,85–0,93)	5,8 (3,8–8,9)	0,45 (0,37–0,56)	13 (7–22)	0,8 (0,77–0,84)
	ЛУ	19	0,47 (0,36–0,58)	0,96 (0,94–0,97)	12 (8,7–16,6)	0,55 (0,45–0,68)	22 (14–33)	0,88 (0,85–0,91)
Метастазы	ПА	3	0,54 (0,09–0,93)	0,94 (0,76–0,99)	8,9 (1,6–50)	0,49 (0,14–1,78)	18 (18–263)	-
	Таз	17	0,62 (0,51–0,72)	0,93 (0,88–0,96)	8,7 (5,3–14,2)	0,41 (0,31–0,54)	21 (12–39)	0,87 (0,84–0,9)
	Таз+ПА	22	0,51 (0,42–0,6)	0,93 (0,88–0,95)	7 (4,5–11,1)	0,53 (0,44–0,63)	13 (8–23)	0,79 (0,75–0,83)
FIGO	Местнорасп	2	0,88 (0,76–0,96)	0,9 (0,86–0,95)	9,1 (5,3–15,7)	0,12 (0,05–0,28)	76 (26–218)	-
	р.	8	0,52 (0,44–0,59)	0,94 (0,91–0,96)	8,4 (5,5–12,8)	0,52 (0,44–0,6)	16 (10–26)	0,8 (0,76–0,83)
	Ранние I-IVA	32	0,61 (0,47–0,73)	0,89 (0,85–0,92)	5,5 (4,1–7,4)	0,44 (0,32–0,61)	13 (13–21)	0,88 (0,85–0,91)
Итого	-	42	0,54 (0,46–0,61)	0,93 (0,91–0,95)	8,2 (6–11,1)	0,5 (0,43–0,58)	16 (11–24)	0,85 (0,81–0,87)

ПА – парааортальные лимфатические узлы

CI – confidence interval – доверительный интервал

LR+ – likelihood ratios + – отношение правдоподобий для «позитивов»

LR- – likelihood ratios – отношение правдоподобий для «негативов»

OR – odd ratio – отношение шансов

AUC – area under curve – площадь под кривой

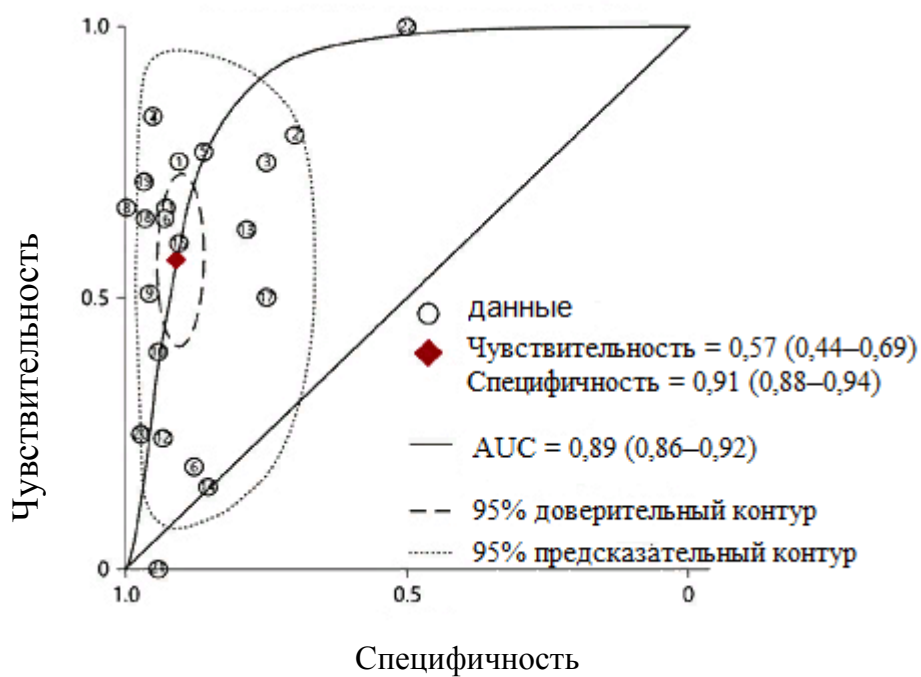


Рисунок 1. ROC-кривая диагностической ценности КТ

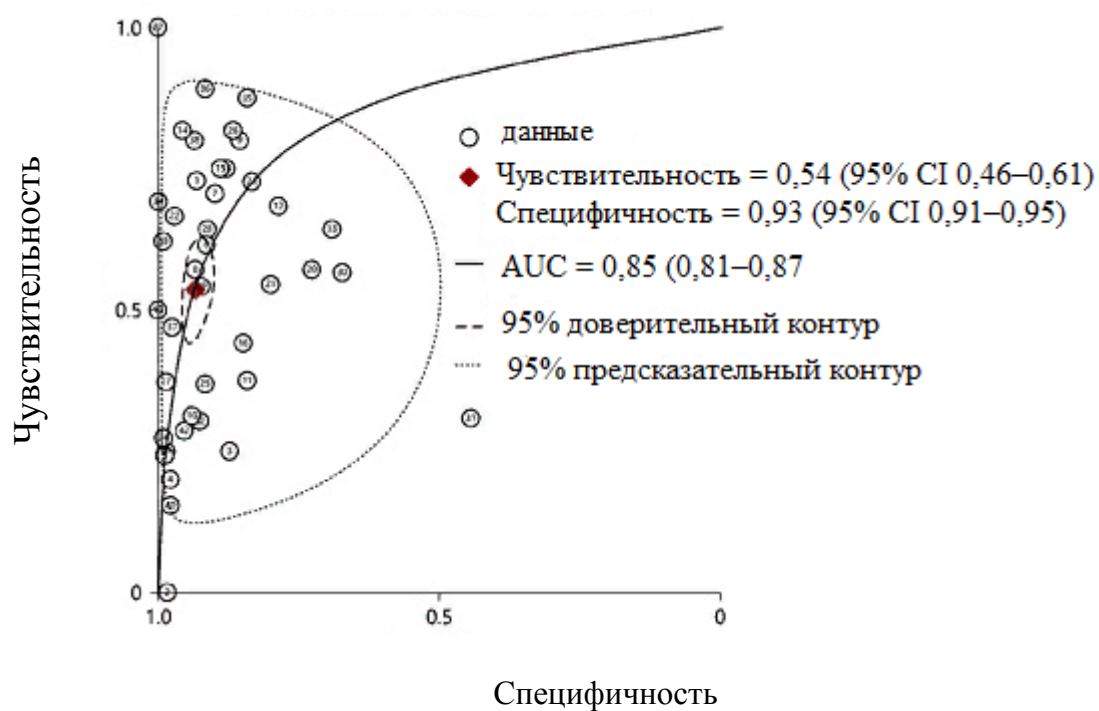


Рисунок 2. ROC-кривая диагностической ценности МРТ

MPT – более чувствительный тест при диагностике поражения лимфоузлов при распространенных стадиях, чем для локальных (0,88 (95% CI 0,76–0,96) против 0,52 (95% CI 0,44–0,59)) (Таблица 2).

Чувствительность, специфичность, отношение правдоподобий для «позитивов» и «негативов», отношение шансов и площадь под ROC-кривой при оценке информативности ПЭТ-КТ составили 0,66 (95% CI 0,56–0,75), 0,97 (95% CI 0,95–0,98), 19,3 (95% CI 12,3–30,2), 0,35 (95% CI 0,27–0,47), 55 (95% CI 30–99) и 0,94 (95% CI 0,92–0,96) соответственно (Таблица 3, Рисунок 3). Информативность ПЭТ-КТ была достаточно высока по отношению к парааортальным и тазовым лимфатическим узлам: AUC 0,98 (95% CI 0,96–0,99) и 0,91 (95% CI 0,88–0,93) соответственно (Таблица 3, Рисунок 3). Большую специфичность показала ПЭТ-КТ в отношении ранней стадии злокачественного заболевания: 0,98 (95% CI 0,96–0,99) [120, 124, 127]. Однако чувствительность была меньше по сравнению с распространенными стадиями: 0,41 (95% CI 0,33–0,5) против 0,83 (95% CI 0,62–0,94). В целом, информативность этого исследования была как раз выше при далеко зашедших формах заболевания: AUC 0,95 (95% CI 0,93–0,97) и 0,76 (95% CI 0,73–0,8) [39, 68, 69, 183]. Все приведенными данными были статистически значимыми.

Таким образом, КТ обладает достаточно высокой специфичностью в отношении диагностики регионарных метастазов (0,92 (95% CI 0,84–0,96)), однако чувствительность этого метода оставляет желать лучшего (0,5 (95% CI 0,32–0,68)) (Таблица 1). То же самое можно сказать и про MPT [29, 32, 50, 106, 109, 125, 128, 139]. Данные совпадают с исследованием S. L. Laifer-Narin и соавт. (2018), которые указывают на достигающую 90% высокую специфичность магнитно-резонансной томографии при ее чувствительности при диагностике поражения тазовых лимфатических узлов ниже 50-70% [176].

Достаточно осторожно оцениваются и возможности позитронно-эмиссионной томографии [7, 45, 132, 134]. По данным разных авторов

чувствительность ПЭТ-КТ при выявлении регионарных метастазов рака шейки матки варьирует от 36% до 80% [44, 58, 97, 141], а частота ложноотрицательных заключений при определении изменений в парааортальных ЛУ составляет 12-22% [10, 94, 113].

Таблица 3. Информативность ПЭТ-КТ в определении статуса регионарных лимфатических узлов [92]

Принципы стратификации	Подгруппы	Количество публикаций	Чувствительность (95% CI)	Специфичность (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	OR (95% CI)	AUC (95% CI)
Единицы сравнения	Пациенты	26	0,76 (0,6–0,87)	0,94 (0,91–0,96)	13,2 (8–22)	0,25 (0,14–0,45)	52 (21–131)	0,95 (0,93–0,97)
	ЛУ	20	0,55 (0,44–0,65)	0,98 (0,96–0,99)	26,2 (13,4–51,5)	0,46 (0,37–0,58)	57 (27–120)	0,9 (0,88–0,92)
Метастазы	ПА	7	0,81 (0,52–0,95)	0,98 (0,93–0,99)	35,8 (11,3–114,1)	0,19 (0,06–0,6)	186 (30–1,14)	0,98 (0,96–0,99)
	Таз	22	0,55 (0,42–0,67)	0,97 (0,95–0,99)	19,5 (10,5–36,4)	0,46 (0,35–0,61)	42 (20–87)	0,91 (0,88–0,93)
	Таз+ПА	17	0,72 (0,56–0,84)	0,95 (0,9–0,98)	14,5 (7–30,3)	0,29 (0,17–0,49)	50 (17–144)	0,94 (0,91–0,96)
FIGO	Местнораспр.	5	0,83 (0,62–0,94)	0,91 (0,85–0,94)	8,8 (5,1–15,4)	0,19 (0,08–0,46)	47 (13–169)	0,95 (0,93–0,97)
	Ранние	13	0,41 (0,33–0,5)	0,98 (0,96–0,99)	23,3 (10,9–49,9)	0,6 (0,51–0,7)	39 (17–89)	0,76 (0,73–0,8)
	I-IVA	28	0,73 (0,6–0,83)	0,96 (0,93–0,98)	18,7 (10,2–34,3)	0,28 (0,18–0,43)	67 (29–157)	0,92 (0,89–0,94)
Итого	-	46	0,66 (0,56–0,75)	0,97 (0,95–0,98)	19,3 (12,3–30,2)	0,35 (0,27–0,47)	55 (30–99)	0,94 (0,92–0,96)

Таблица 4. Информативность визуализирующих методов в определении статуса регионарных лимфатических узлов

[92]

Принципы стратификации	Подгруппы	Количество публикаций	Чувствительность (95% CI)	Специфичность (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	OR (95% CI)	AUC (95% CI)
Метастазы	КТ	4	0,5 (0,32–0,68)	0,92 (0,84–0,96)	6,1 (2,7–14)	0,54 (0,36–0,8)	11 (4–35)	0,83 (0,79–0,86)
	МРТ	19	0,47 (0,36–0,58)	0,96 (0,94–0,97)	12 (8,7–16,6)	0,55 (0,45–0,68)	22 (14–33)	0,88 (0,85–0,91)
	ПЭТ/КТ	20	0,55 (0,44–0,65)	0,98 (0,96–0,99)	26,2 (13,4–51,5)	0,46 (0,37–0,58)	57 (27–120)	0,9 (0,88–0,92)

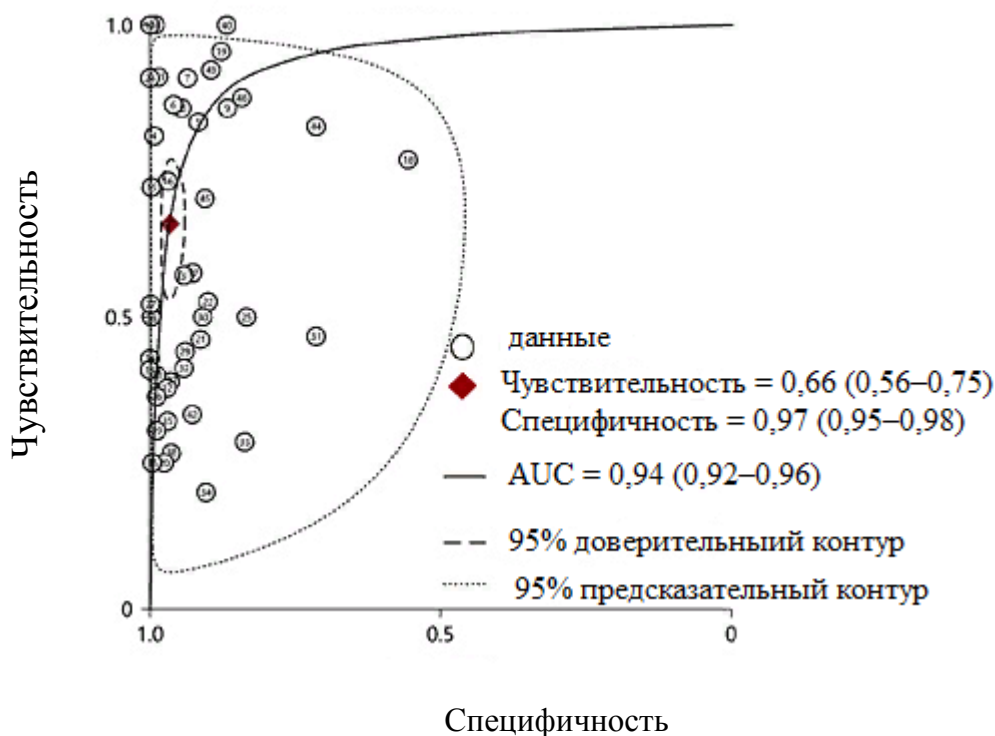


Рисунок. 3. ROC-кривая диагностической ценности ПЭТ-КТ

В Таблицах 4 и 5 представлена информация о чувствительности и специфичности всех трех методов по отношению к парааортальным лимфатическим узлам [113].

Таблица 5. Диагностическая информативность КТ, МРТ и ПЭТ-КТ в визуализации парааортальных лимфатических узлов

Автор, год	КТ	МРТ	ПЭТ-КТ
Чувствительность, % (95% CI)			
Havrilesky L.J. et al., 2003 [178]	-	67 (9–99)	84 (68–94)
Choi H.J. et al., 2009 [114]	50 (43–57)	56 (51–62)	82 (75–87)
Choi H.J. et al., 2009 [114]	52 (42–62)	38 (32–43)	54 (46–61)
Chou E.K. et al., 2010 [51]	-	25 (5,8–57,2)	66,7 (35–89,9)
Kitajima K. et al., 2009 [14]	40,9%	-	61,4
Специфичность, % (95% CI)			
Havrilesky L.J. et al., 2003 [178]	-	100	95 (89–98)
Choi H.J. et al., 2009 [114]	92 (90–94)	91 (90–93)	95 (93–97)
Choi H.J. et al., 2009 [114]	92 (90–94)	97 (97–98)	97 (96–98)
Chou E.K. et al., 2010 [51]	-	93,8 (69,7–99)	100 (79,2–100)
Kitajima K. et al., 2009 [14]	97,8%	-	98,1%

По данным многих авторов (Lin W. C. et al., 2003; Gouy S. et al., 2012; Xu X. et al., 2016) ПЭТ-КТ обладает большей информативностью в детекции парааортальных ЛУ [113, 190, 198]. Но по данным метаанализа J. W. Roh и соавт. (2005) чувствительность ПЭТ-КТ не превышает 73% [142]. При детекции же микрометастазов чувствительность этого метода снижается до 34% [142, 173, 174].

В связи с этим, тазовая лимфодиссекция остается неотъемлемым компонентом хирургического лечения пациенток с ранними (I-IIA) стадиями РШМ [3, 55, 199]. Вместе с тем известно, что у 85-96% этих больных метастазы в регионарных лимфатических узлах не определяются [40, 54, 131, 136]. В этом случае выполнение тазовой лимфодиссекции не изменяет эффективность терапии (Рисунок 4), но существенно повышает объем и травматичность хирургического вмешательства, и значительно увеличивает частоту осложнений лечения, таких как необходимость в длительной катетеризации, гидроуретеронефроз, недержание мочи и атония мочевого пузыря [41, 89, 122].

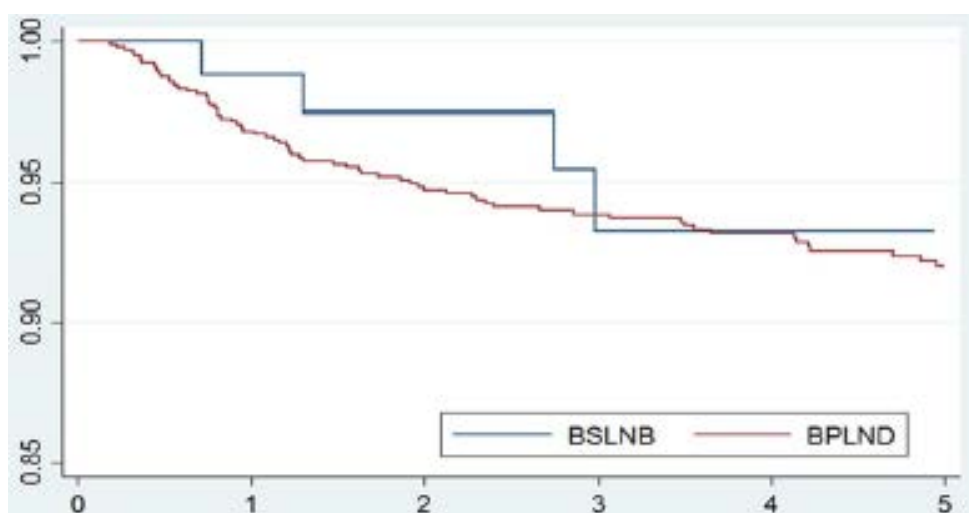


Рисунок 4. Кривые безрецидивной выживаемости пациенток с билатеральной биопсией сигнальных лимфатических узлов (BSLNB – *bilateral sentinel lymph node biopsy*) и билатеральной тазовой лимфодиссекцией (BPLND – *bilateral pelvic lymph node dissection*)

На протяжении нескольких последних десятилетий в клинической практике активно разрабатывалась концепция сигнальных лимфатических узлов – первых ЛУ на пути лимфотока от опухоли в регионарный лимфатический бассейн (Рисунок 5) [12, 62, 182].

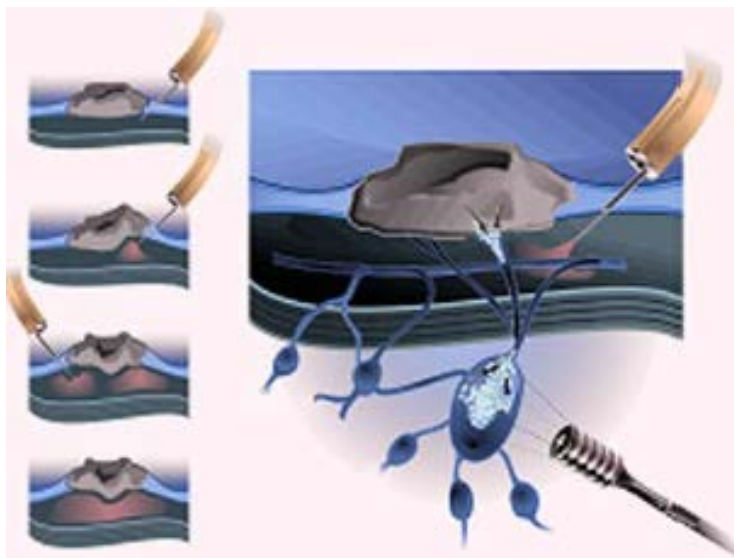


Рисунок 5. Схематическое изображение картирования сигнального лимфатического узла

Во многих публикациях было показано, что идентификация сигнальных ЛУ и их последующее морфологическое исследование обеспечивает высокую точность в предсказании статуса регионарных лимфатических узлов (Рисунок 8) [19, 59, 130, 157, 175]. Чувствительность спаренных методов детекции и морфологической верификации сигнальных лимфатических узлов колеблется в пределах 90-100% (Рисунок 6) [27, 33, 111, 119, 197].

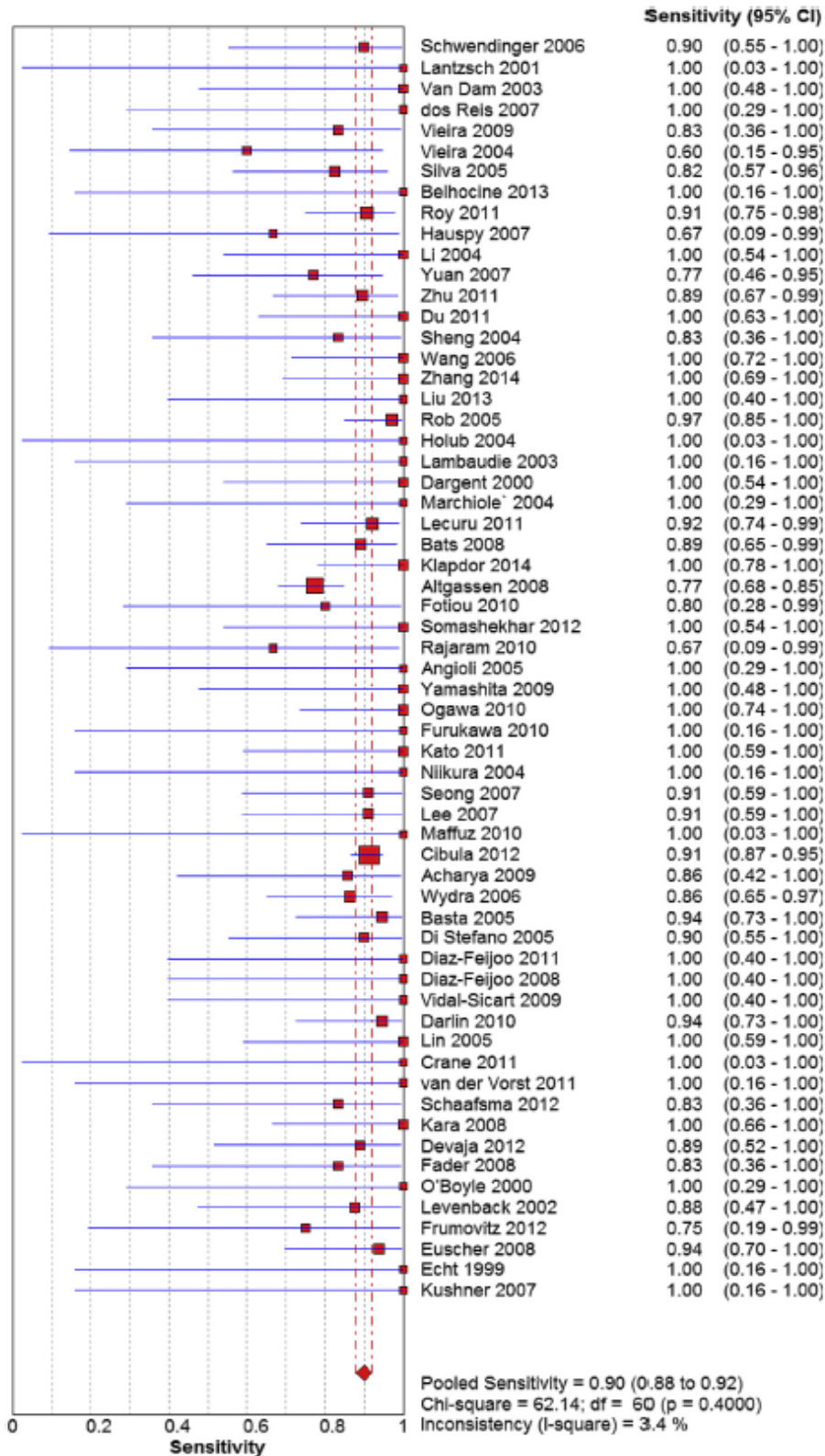


Рисунок 6. График «forest plot» в чувствительности детекции и морфологической верификации сигнальных лимфатических узлов

[6, 12, 15, 16, 18, 20, 23, 26, 30, 34, 35, 43, 46-48, 53, 66, 71, 72, 82-88, 90, 91, 96, 101-103, 108, 115, 129, 135, 143, 150, 153-155, 158-169, 184, 187, 189, 192-194, 200]

В настоящее время биопсия сигнальных ЛУ достаточно часто используется для стадирования опухолевого процесса у больных РШМ I-IIA стадий [42, 137, 149, 151]. В многоцентровом проспективном исследовании ([Sentinel] lymph node [col]i uteri – сигнальные лимфатические узлы шейки матки), в которое было включено 139 больных с IAB стадиями рака шейки матки, чувствительность биопсии сигнальных узлов составила 92%, предсказательная точность отрицательных результатов достигла 98,2% [24, 57, 146, 181]. Эти данные подтвердил метаанализ 47 исследований, в которые, в общей сложности, было включено 4130 больных ранними стадиями РШМ [147].

С другой стороны, в крупном австрийско-немецком многоцентровом проспективном исследовании указывается на невысокую (77,4% (95% CI 68,2-85) чувствительность биопсии сигнальных ЛУ у 603 больных раком шейки матки I-IIA стадий [110]. В настоящее время представлен целый ряд клинических факторов, способных оказать существенное влияние на информативность биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных I-IIA стадиями рака шейки матки [144, 148]: технология процедуры и препарат, используемый для маркировки сигнальных ЛУ [3, 112, 152, 156], размер первичной опухоли более 2 см [22, 147, 179] или более 4 см [93, 180], характер лимфотока от опухоли, определяемый при радионуклидной визуализации [61].

В зарубежной литературе обсуждается роль ОФЭКТ-КТ для детекции сигнальных лимфатических узлов с нанокolloидом ^{99m}Технецием [21, 36, 60, 186]. На Рисунке 7 представлены изображения сигнальных ЛУ при планарном исследовании (А, В, С) и ОФЭКТ-КТ (D, E и F).

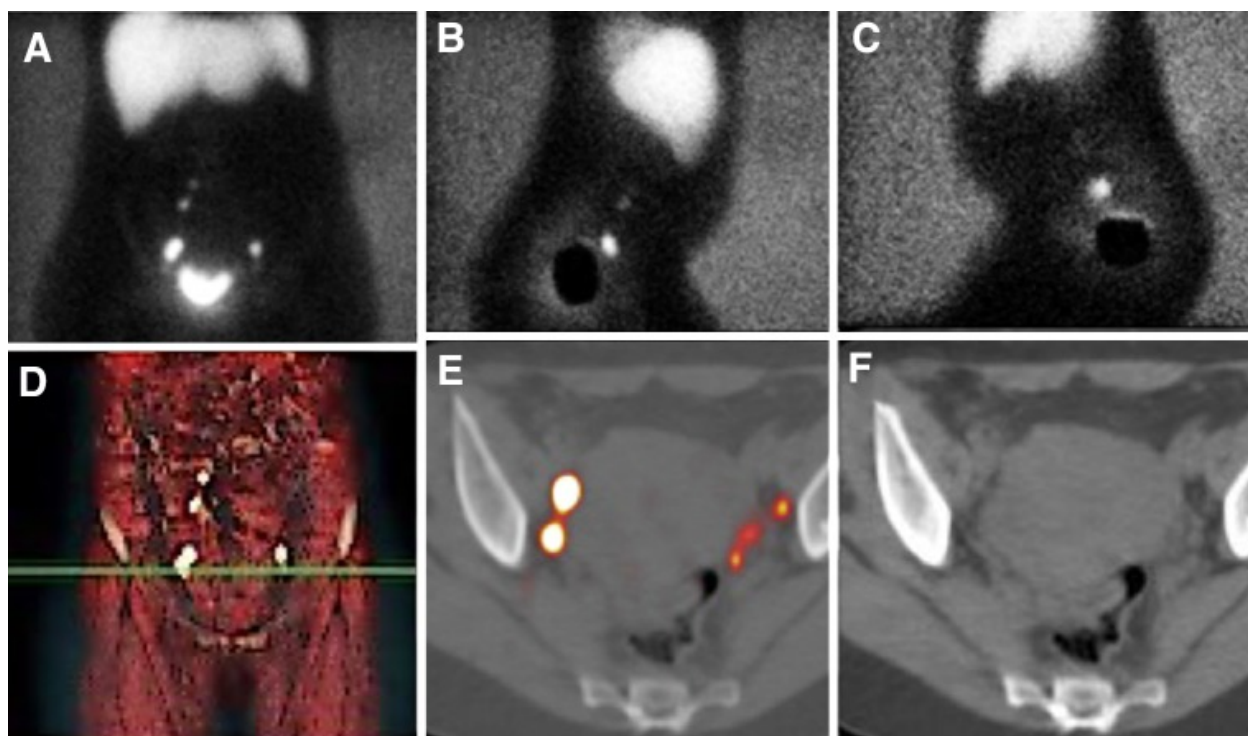


Рисунок 7. Планарная сцинтиграфия (А, В, С): билатеральная гиперфиксация препарата; ОФЭКТ-КТ (D, E): гиперфиксация радиофармпрепарата (РФП) в правых обтураторных и левых тазовых ЛУ; соответствующий срез КТ (F)

Информативность ОФЭКТ-КТ в выявлении тазовых ЛУ у пациенток с РШМ выше [98-100, 105], чем традиционных планарных лимфосцинтиграфий (ЛСГ) (98,6% против 85,3%) [73, 78, 172, 185]. В клинической практике по сообщению авторов изображения сигнальных ЛУ можно получить и в парааортальных и в пресакральных зонах [56, 64, 65, 81]. В Таблице 6 представлены исследования преимуществ ОФЭКТ-КТ перед планарной лимфосцинтиграфией при поиске билатеральных сигнальных лимфатических узлов.

Таблица 6. Сравнительный анализ планарной лимфосцинтиграфии и ОФЭКТ-КТ в выявлении тазовых ЛУ

Автор, год	N	РФП	ЛСГ (%)	ОФЭКТ-КТ (%)	СЛУ (ЛСГ)	СЛУ (ОФЭКТ-КТ)	Билатеральные ЛУ (ЛСГ) (%)	Билатеральные ЛУ (ОФЭКТ-КТ) (%)	ЛО (%)
Martinez A. et al., 2010 [67]	41	Сернистый коллоид технеция 99m (80 МБк)	-	95	-	86	-	49	0
Pandit N. et al., 2010 [170]	10	Сернистый коллоид технеция 99m (37-148 МБк)	70	100	26	51	-	-	0
Diaz B. et al., 2011[147]	22	Нанокolloид альбумина, меченный технецием 99m (144 МБк)	100	100	35	40	-	-	0
Kraft O., et al., 2012 [80]	36	Нанокolloид, меченный технецием 99m (40 МБк)	89	97	-	-	-	-	-
Buda A. et al., 2012 [70]	10	Нанокolloид альбумина, меченный технецием 99m (30-40 МБк)	80	100	-	-	-	-	0
Hoogendam J.P., et al., 2013 [8, 126]	62	Нанокolloид, меченный технецием 99m (220-290 МБк)	85	93	71	58	76	79	5
Klapdor R., et al., 2014 [191]	51	Нанокolloид, меченный технецием 99m (10 МБк)	84	92	-	-	57	64	0

К сожалению, в отечественной литературе имеются единичные работы, посвященные изучению возможностей биопсии сигнальных ЛУ у больных раком шейки матки. Остаются неизученными возможности использования единственного зарегистрированного в Российской Федерации радиоколлоидного препарата «Технефит» для маркировки сигнальных лимфатических узлов и выполнения их последующей биопсии [107]. Не изучено влияние различных клинических факторов на информативность биопсии сигнальных ЛУ с препаратом «^{99m}Tc-Технефит» у больных раком шейки матки I-IIА стадии.

При увеличении степени распространенности процесса, при IB2, IIB-IVA стадиях РШМ, химиолучевое лечение рассматривается в качестве стандартной противоопухолевой терапии. При этом надо заметить, что, развитие методов дистанционной лучевой терапии (IMRT – intensity-modulated radiotherapy – модулированная по интенсивности лучевая терапия; ViMat – volumetric modulated arc therapy – мощностно–модулированная или арк-терапия) и совершенствование технологий брахитерапии значительно расширили возможности радикального лечения этой категории больных. Результаты многоцентрового проспективного исследования EMBRACE (image guided intensity modulated [e]xternal beam radiochemotherapy and [M]RI based adaptive [bra]chytherapy in locally advanced [ce]rvical cancer – модулированная по интенсивности дистанционная лучевая терапия и адаптивная брахитерапия на основе МРТ при локально распространенном раке шейки матки) показали, что подведение высоких суммарных доз на опухолевый очаг в комбинации с облучением тазовых лимфатических узлов на фоне эффективного лекарственного лечения позволяют достигнуть 56-71% общей и безрецидивной выживаемости при III-IVA стадиях рака шейки матки [17, 25, 28].

Брахитерапия у больных РШМ проводится как в режиме монотерапии (при IA1 стадии), так и в качестве метода подведения дополнительной дозы облучения на первичную опухоль. В настоящее время различают два

основных варианта брахитерапии: источниками низкой мощности дозы (БТНМБ – брахитерапия источниками низкой мощности дозы), которая не превышает 0,4-2 Гр/час и источниками высокой мощности дозы (БТВМД – брахитерапия источниками высокой мощности дозы), которая составляет 12 Гр/час и более. Достоверных отличий в противоопухолевой эффективности БТНМБ и БТВМД у больных РШМ не показано. Тем не менее, нельзя не отметить ряд существенных отличий между указанными вариантами брахитерапии. Основными достоинствами БТВМД является возможность 3D оптимизации лечебных планов после установки интрастатов и/или внутритканевых игл, короткое время облучения и, в ряде случаев, отсутствие необходимости в применении анестезиологического пособия, а кроме того, широкая доступность и экономичность (при интенсивном использовании оборудования). Важное преимущество БТНМБ заключается в увеличении длительности сеанса облучения, что, в свою очередь, способствует увеличению терапевтического интервала и снижению вероятности возникновения поздних осложнений лечения.

При применении БТВМД, как компонента радикальной сочетанной лучевой терапии, первые сеансы могут быть осуществлены на 4-5 неделе дистанционной лучевой терапии или сразу после ее окончания. Следует помнить, что для достижения максимальной эффективности химиолучевого лечения его общая продолжительность не должна превышать 50-56 дней. С другой стороны, наличие интервала между завершением дистанционной лучевой терапии и началом брахитерапии позволяет реализоваться эффекту противоопухолевой терапии, который проявляется уменьшением размера первичной опухоли и снижением объема «мишени» при планировании брахитерапии. При проведении БТВМД одновременно с дистанционной лучевой терапией введение интрастатов осуществляется 1 раз в неделю, в день выполнения БТВМД введение химиотерапевтических препаратов и дистанционная лучевая терапия не осуществляются. В случае проведения

БТВМД после окончания дистанционной лучевой терапии возможно выполнение 2 сеансов БТВМД в неделю.

Традиционно 2D планирование брахитерапии осуществляется с расчётом разовой и суммарной поглощенной дозы в точках А и В. При этом, точки А располагаются на 2 см выше наружного маточного зева (или линии, соединяющей боковые части свода влагалища) и на 2 см латеральнее канала шейки матки (место пересечения маточной артерии и мочеточника). Точки В локализуются на высоте точек А на 3 см латеральнее от них (на 5 см латеральнее центральной оси канала шейки матки) и отражают радиационную нагрузку на параметрий и запирающие лимфатические узлы.

При проведении 2D планирования лучевая нагрузка на окружающие критические органы может быть рассчитана с помощью дополнительных анатомо-рентгенологических ориентиров: радиационная нагрузка на мочевой пузырь может быть представлена в соответствии с топографией установленного внутривезикулярного катетера и баллона, заполненного 7 мл рентгенконтрастного раствора (точка, соответствующая центру баллона на переднезадних снимках, и располагающаяся по задней поверхности баллона на боковых снимках). Нагрузка на прямую кишку рассчитывается в точке, расположенной на 5 мм кзади от середины задней стенки влагалища. В свою очередь, радиационная нагрузка на влагалище определяется дозой на уровне латерального края овоидов/кольца аппликатора. При ранних стадиях рака шейки матки рекомендуемая доза в точке А составляет 80-85 Гр, при распространенном процессе она увеличивается до 85-90 Гр. Следует помнить, что при 2D планировании доза, поглощенная в мочевом пузыре и прямой кишке, ограничивается 70-75 Гр или 65-70% от предписанной дозы при БТВМД, в верхней трети влагалища – не более 10 Гр, а в нижней трети влагалища – не более 90 Гр. На Рисунке 8 представлен план лучевой терапии с дозным распределением.

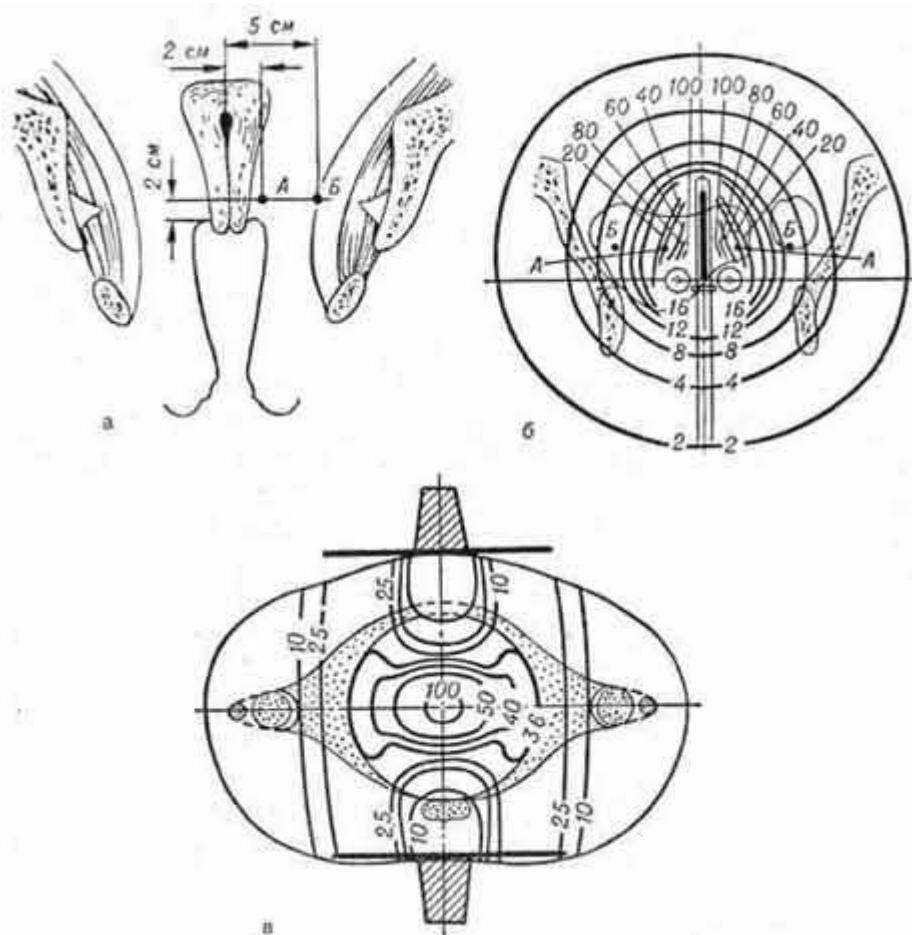


Рисунок 8. Лучевая терапия больных РШМ: а — положение почек А и Б в малом тазу; б — дозное распределение при лучевой терапии; в — дозное распределение при облучении параметрия и стенок малого таза

Максимально допустимая радиационная нагрузка на «нормальные» органы и ткани с учетом дистанционного компонента лечения представлена в Таблице 7.

При проведении 3D планирования лучевой терапии рака шейки матки кроме первичного объема опухоли (GTV – gross tumor volume), устанавливаемого с помощью МРТ и/или ОФЭКТ-КТ исследования, выполненного до начала терапии, выделяются несколько клинических объемов облучения (CTV – clinical tumor volume) с различным предписанием дозы для каждого CTV (Рисунок 9). Предельно допустимые лучевые нагрузки (доза эквивалентная стандартному фракционированию) на

прилежащие к опухоли «непораженные» органы при 3D планировании брахитерапии составляют D 2 см³ на прямую кишку – 65-70 Гр; D 2 см³ на мочевой пузырь – 80-95 Гр; D 2см³ на сигмовидную кишку – 65-70 Гр.

Таблица 7. Критические дозы для нормальных тканей при комбинированном химиолучевом лечении (режим облучения 1,8–2,0 Гр, 5 раз в неделю)

Органы, ткани	Радиационный эффект	Доза (Гр)
Спинай мозг	Подострая поздняя миелопатия	40-45
Почки	Подострая или поздняя нефропатия, гипертензия	12-25
Печень	Подострая гепатопатия	20-25
Тонкий кишечник	Энтеропатия	20
Яичники	Дисменорея	3
Скелет	Некроз, перелом Существенное нарушение роста	60 Более 20
Костный мозг	Цитопении	Весь мозг -2,3 часть мозга-30
Мышцы	Атрофия	20-30
Лимфатические узлы и сосуды	Склероз	40-45

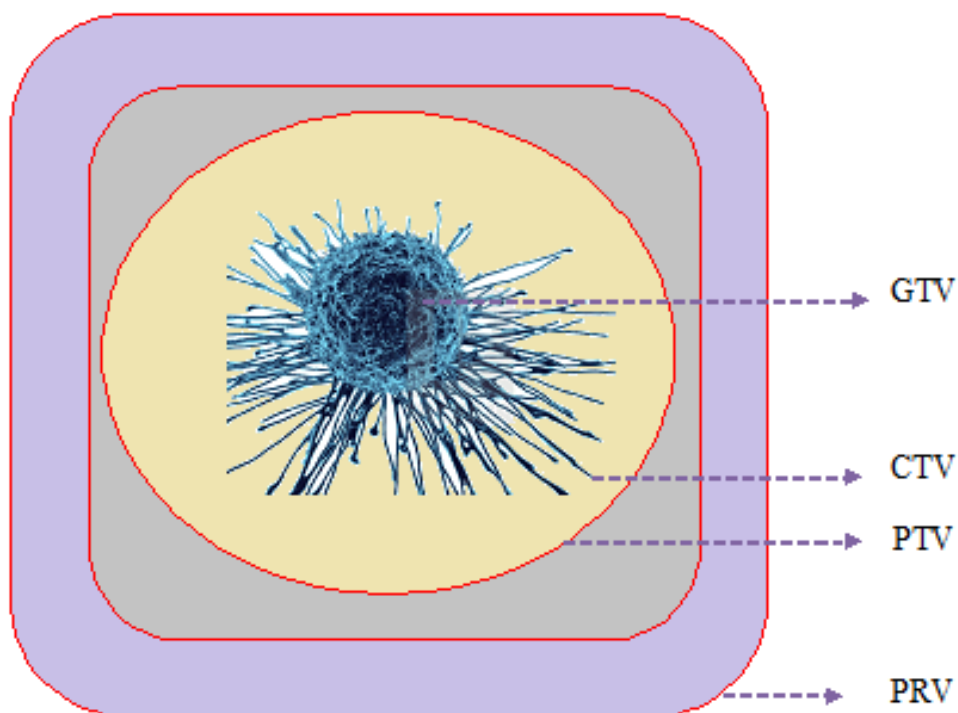


Рисунок 9. Объемы облучения: большой опухолевый объем (GTV - gross tumor volume); клинический объем мишени (CTV - clinical target volume); планируемый объем мишени (PTV - planning target volume); планируемый объем облучения с учетом толерантности окружающих нормальных тканей (PRV - planning organ at risk volume)

Режимы фракционирования дозы при проведении брахитерапии у больных раком шейки матки могут варьировать, но наиболее часто используются следующие:

- IA, IB₁ стадия: брахитерапия может рассматриваться как метод монотерапии с подведением суммарной дозы 60-70 Гр (низкодозная брахитерапия) или эквивалентной дозы при БТВМД;
- IB₂-IIIВ стадия: брахитерапия проводится в сочетании с дистанционной лучевой терапией в виде дополнительных 35-45 Гр (БТНМД) или различных режимов БТВМД (4 фракции по 7 Гр, 5 фракций по 6 Гр, 6 фракций по 5,3Гр и т.д.), обеспечивающих подведение дозы,

эквивалентной 37,5-40 Гр в режиме обычного фракционирования (при расчетах с помощью линейно квадратичной модели с α/β опухоли – 10, α/β нормальных тканей – от 2 до 4).

Вместе с тем, высокая частота осложнений химиолучевого лечения, при котором у 12-21% наблюдается токсичность II и у 2-6% – III степени со стороны прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища, требует поиска возможностей для уменьшения объема облучения [17, 31, 74]. С другой стороны, ощутимый риск возникновения регионарных рецидивов (до 11%) диктует необходимость тщательного подхода к определению оптимального объема облучения регионарных ЛУ [74, 140]. Дополнительное расширение границ с целью облучения парааортальных лимфатических коллекторов поддерживается не всеми авторами, поскольку может привести к усилению гематологической токсичности радиотерапии без значимого увеличения показателей безрецидивной и общей выживаемости [77, 79, 123]. Можно предположить, что использование персонифицированного подхода к выбору оптимального объема облучения у женщин, страдающих раком шейки матки, позволит оптимизировать соотношения противоопухолевой эффективности лучевой терапии и ее безопасности. В частности, определение индивидуальных путей лимфотока от первичной опухоли может быть важным инструментом при формировании радиационных полей для облучения регионарных лимфатических узлов.

Вопрос о целесообразности проведения радиотерапии на область расположения парааортальных ЛУ у больных РШМ остается не решенным. Имеются доказательства эффективности облучения парааортальных ЛУ при наличии морфологических признаков их поражения [9, 63, 117]. М. А. Asiri et. al. (2014) проанализировали результаты лечения 102 больных РШМ, имевших морфологические признаки поражения регионарных ЛУ [74]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: тех, кто получал стандартное химиолучевое лечение (50 женщин или 49%) и тех, кому выполнялась

расширенная программа лучевой терапии с облучением тазовых и парааортальных ЛУ (52 человека или 51%) (Рисунок 10).

Более агрессивная терапевтическая тактика привела к увеличению выживаемости без признаков прогрессирования заболевания (80,3% против 69,1%) (Рисунок 11) и повышению системного контроля над опухолевым процессом (86,9% против 74,7%) (Рисунок 12) с достоверными различиями в показателях общей выживаемости – 72,4% и 60,4% во 2 и 1 группах соответственно (Рисунок 13).

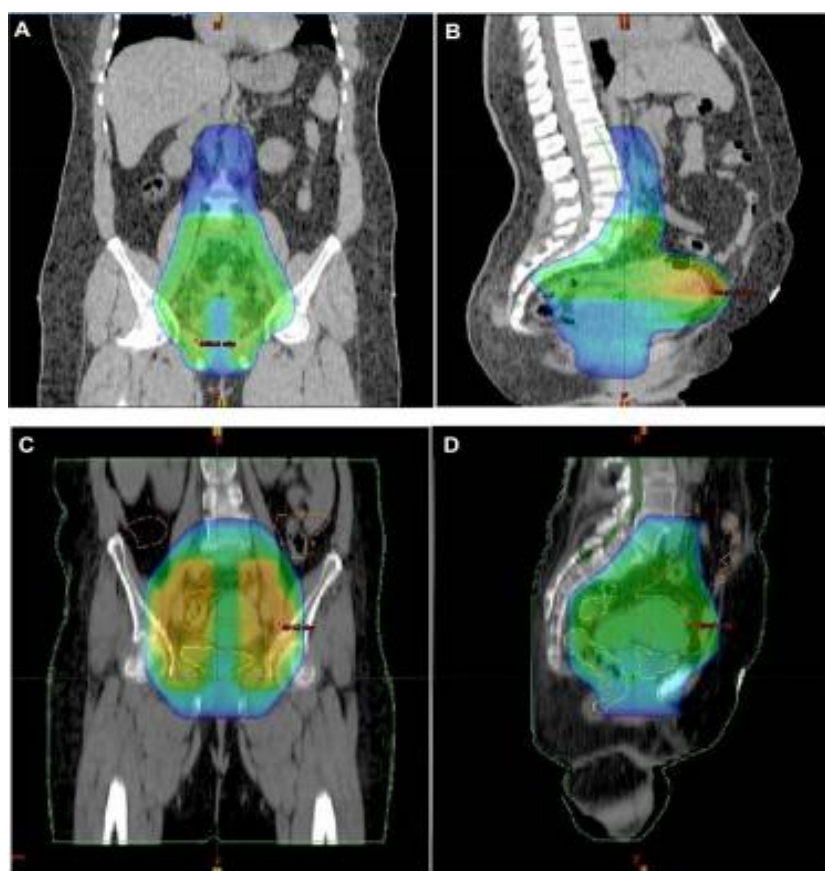


Рисунок 10. Планы лучевой терапии 1 группы (C и D) и 2 группы (A и B)

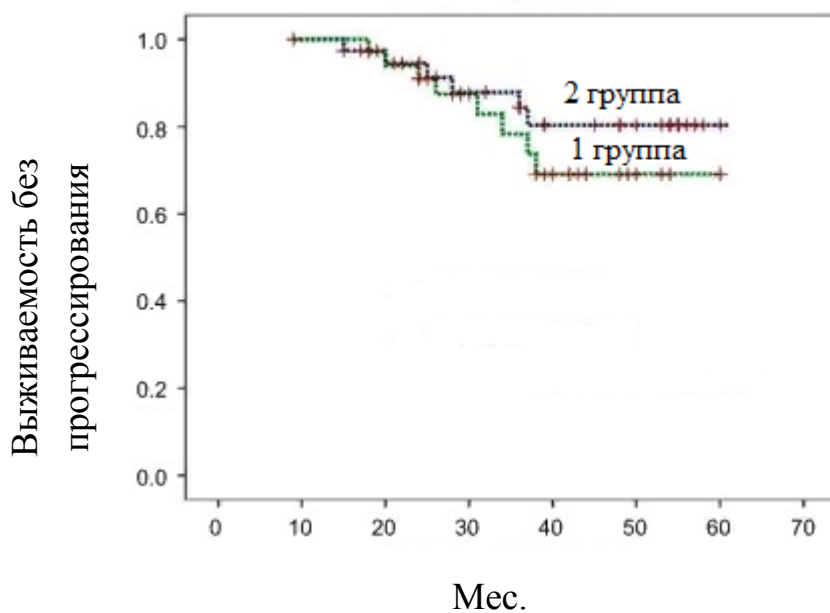


Рисунок 11. Выживаемость без прогрессирования (1 группа – 69,1%, 2 группа – 86,9%, $\log\text{-rank } p = 0,03$)

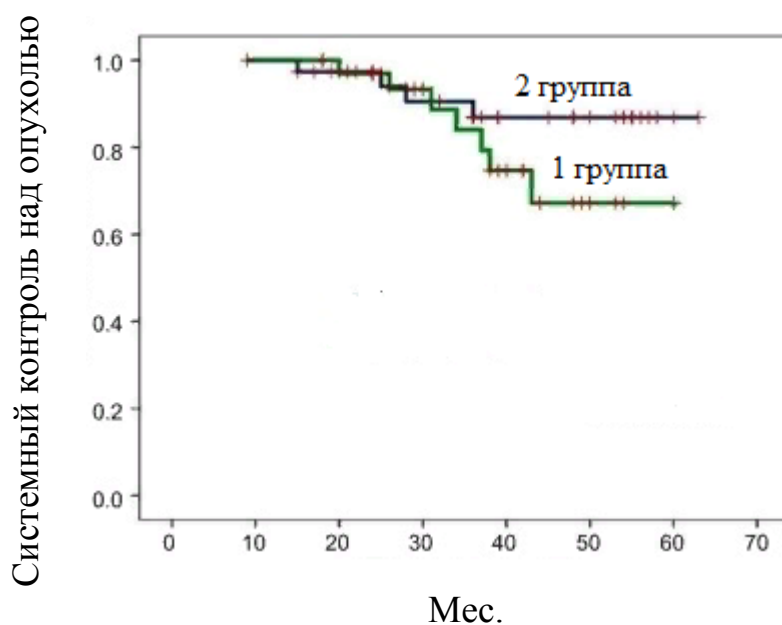


Рисунок 12. Системный контроль над опухолью (1 группа – 74,7%, 2 группа – 80,3%, $\log\text{-rank } p = 0,03$)

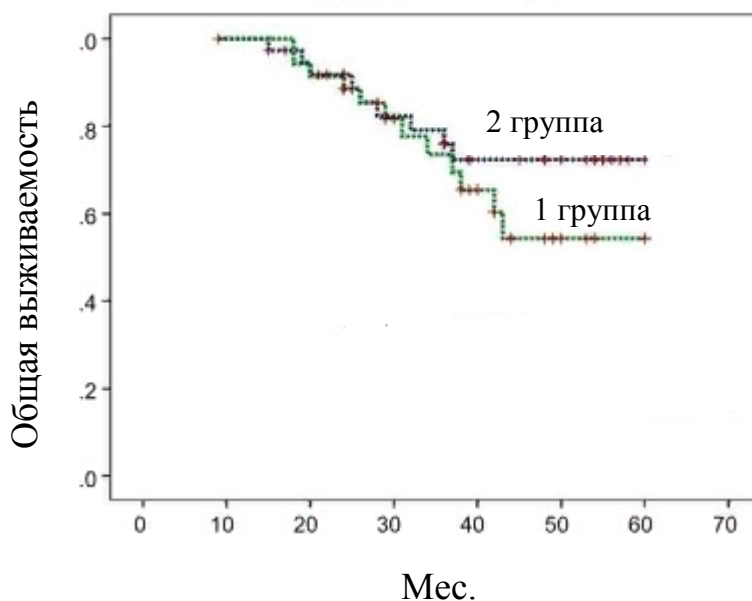


Рисунок 13. Общая выживаемость (1 группа – 60,4%,
2 группа – 72,4%, log-rank $p = 0,04$)

L. Hwang et. al. (2015) установили, что у больных с отсутствием ПЭТ-КТ признаков поражения параортальных ЛУ, но наличием морфологических признаков их поражения, проведение расширенной лучевой терапии снижает 8-летний риск возникновения рецидивов в параортальных ЛУ в 2 раза (с 9% до 4%) [116].

Проспективное рандомизированное исследование M. Rotman et. al. (2011) показало, что облучение тазовых и параортальных ЛУ достоверно увеличивает общую выживаемость и снижает риск возникновения отдаленных метастазов [11]. Косвенным подтверждением этих данных являются результаты метаанализа L. G. Sapienza et. al. (2017), которые у 1000 больных РШМ изучили эффективность облучения регионарных лимфатических узлов с включением только тазовых или тазовых и параортальных ЛУ и показали снижение частоты возникновения рецидивов в параортальной области после ее облучения [52].

С другой стороны, согласно результатам проспективного исследования, выполненного европейскими авторами, облучение параортальных

лимфатических узлов приводит к существенному увеличению числа постлучевых осложнений при отсутствии достоверного повышения общей и безрецидивной выживаемости [75]. Четырехлетняя безрецидивная выживаемость в группе облучения тазовых лимфатических узлов составила 49,8%, в группе с тазовыми и парааортальными полями – 53,3% (Рисунок 14). Число тяжелых осложнений со стороны пищеварительного тракта было в 2,3 раза выше в группе облучения с парааортальной зоной (Таблицы 8 и 9).

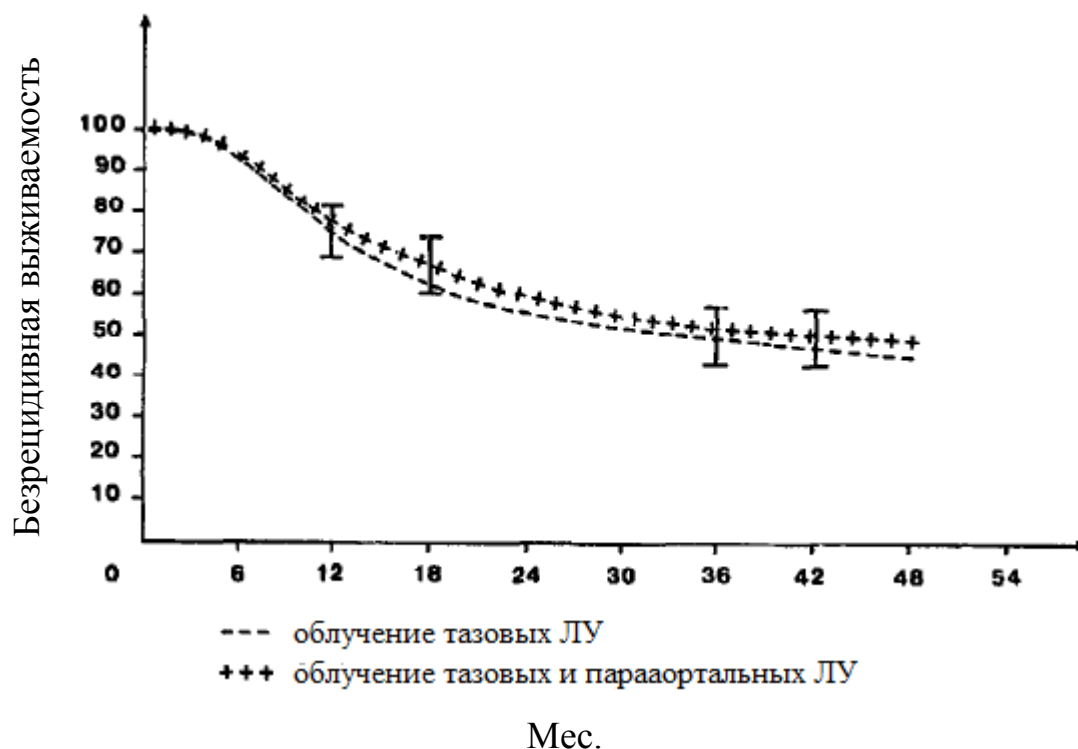


Рисунок 14. Безрецидивная выживаемость пациенток с РШМ

Таблица 8. Осложнения лучевой терапии (%)

Осложнения	Поля облучения	
	Таз	Таз + парааорт.
Пищеварительный тракт		
Проктит	14 (0,9)	14,1 (3,3)
Сигмоидит	2,6 (0,9)	2,8 (1,4)
Энтерит	1,75 (0,9)	3,29 (2,3)
Ректо-вагинальный свищ	1,3 (1,3)	1,4 (1,4)
Др.	3,9 (0,4)	5,2
Урологические осложнения		
Цистит	7,6	6,9 (0,9)
Недержание мочевого пузыря	1,5	2,2
Мочеточниковый стеноз с гидронефрозом	0,7 (0,4)	2,5 (0,5)
Другие осложнения		
Фиброз таза	9,7	7,7 (0,9)
Остеомиелит тазовых костей	1,2 (0,9)	0,9 (0,5)
Отек нижних конечностей	4,3	2,9
Гинекологические осложнения		
Вагинальный стеноз	9,5	10,5
Некроз свода влагалища	1	1,5 (0,9)

*- в скобках указаны осложнения III и IV ст.

Таблица 9. Тяжелые (III и IV ст.) осложнения (%)

Осложнения	Поля облучения		p
	Таз	Таз + парааорт	
Осложнения со стороны пищеварительного тракта	3,5	8	0,005
Др. осложнения	3,1	5,2	-

М. L. Yар et. al. (2014) сообщают, что при проведении расширенной программы лучевой терапии, включающей в себя облучение тазовых и парааортальных ЛУ, частота гематологической токсичности III степени увеличивается с 16% до 49% [177] и, по данным J. Jung et. al. (2014), может достигать 80% (Таблица 10) [76].

Таблица 10. Непосредственная и поздняя токсичность лучевой терапии по расширенной программе (%)

Токсичность	I-II	III	IV
Острая			
Гематологическая	20	49	34
Гастроинтестинальная	91	9	-
Мочеполовая	100	2	-
Поздняя			
Гастроинтестинальная	98	-	2
Мочеполовая	100	-	-
Другое	95	-	5

Противоречивость представленных литературных данных, с нашей точки зрения, свидетельствует о том, что существует группа больных раком шейки матки, у которых облучение парааортальных ЛУ может повысить эффективность противоопухолевой терапии. С другой стороны, у значительной части больных РШМ расширение топографии радиационных полей (с включением в объем облучения тазовых и парааортальных ЛУ), приведет к серьезному росту гематологической токсичности без положительного противоопухолевого ответа.

Определение индивидуальных путей лимфотока может быть важным шагом на пути оптимизации объемов облучения регионарных лимфатических узлов у больных раком шейки матки.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика материала

Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (номер протокола 32/246 от 29.11.2017). Набор больных выполнялся с сентября 2017 г. по август 2019 г. В анализируемую группу включены 55 женщин с морфологически верифицированным раком шейки матки I-IIА стадий в возрасте от 26 до 71 лет (средний возраст – 42,6 года, медиана – 41 год). Большая часть больных была в возрасте от 30 до 50 лет (38 или 69%) (Рисунок 15).

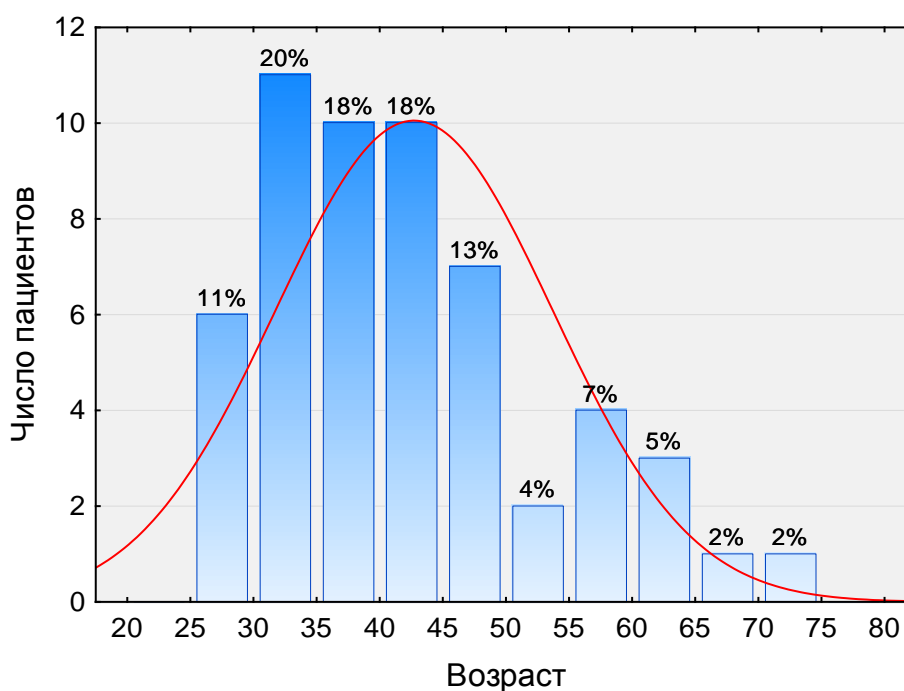


Рисунок 15. Возраст женщин, включенных в исследование

У 40 (73%) пациенток был выявлен плоскоклеточный рак шейки матки, в 11 (20%) наблюдениях определялась аденокарцинома, по 2 (3,6%) случая диагностированы светлоклеточный и недифференцированный рак (Рисунок 16).



Рисунок 16. Морфологический вариант опухоли

Клиническое стадирование процесса осуществлялось в соответствии с классификацией Международной Федерации Акушеров и Гинекологов (FIGO, 2009) и классификацией злокачественных опухолей TNM (7-й пересмотр, 2009 г.) (Таблица 11).

Клиническая стадия заболевания устанавливалась после завершения стандартного протокола обследования, который включал в себя клинический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, рентгеновскую компьютерную томографию грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию органов малого таза с внутривенным контрастированием и, в отдельных случаях, совмещенную позитронно-эмиссионную томографию – рентгеновскую компьютерную томографию с 18ФДГ. Распределение больных согласно клинической стадии заболевания представлено в Таблице 12. У 8 (14,5%) женщин определялась IA, у 35 (63,6%) – IB1, у одной (1,8%) – IB2, в оставшихся 11 (20%) наблюдениях диагностирована IIA стадия рака шейки матки (Таблица 12).

Таблица 11. Классификация РШМ по стадиям (FIGO) и распространенности опухолевого процесса (TNM).

TNM категория	FIGO стадия	Клинические и патоморфологические признаки
Tx		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома
T1	I	Рак шейки матки, ограниченный маткой (распространение на тело не учитывается)
T1a	IA	Инвазивная карцинома, диагностируется только микроскопически
T1a1	IA1	Инвазия стромы не более 3,0 мм в глубину и 7,0 мм по горизонтали
T1a2	IA2	Инвазия стромы до 5,0 мм в глубину и 7,0 мм по горизонтали
T1b	IB	Клинически видимая опухоль, ограниченная шейкой, или микроскопическая опухоль больше T1a2/ IA2
T1b1	IB1	Клинически определяемая опухоль до 4,0 см в наибольшем измерении
T1b2	IB2	Клинически определяемая опухоль более 4,0 см в наибольшем измерении
T2	II	Опухоль шейки с распространением за пределы матки, но без прорастания стенки таза и нижней трети влагалища
T2a	IIA	Без инвазии параметрия

Таблица 12. Распределение больных раком шейки матки в зависимости от клинической стадии процесса

Стадия (TNM)	Стадия (FIGO)	Количество пациентов	%
T1a	IA	8	14,5
T1b1	IB1	35	63,6
T1b2	IB2	1	1,8
T2a	IIA	11	20
Итого	-	55	100

Распределение больных в соответствии с размером первичной опухоли имело следующий характер: у 12 (21,8%) пациенток опухоль шейки матки превышала 4,0 см в наибольшем измерении, у 18 (32,7%) – ее размер находился в промежутке от 2,0 см до 4,0 см, в оставшихся 27 (45,5%) наблюдениях размер опухоли был менее 2,0 см (Рисунок 17).

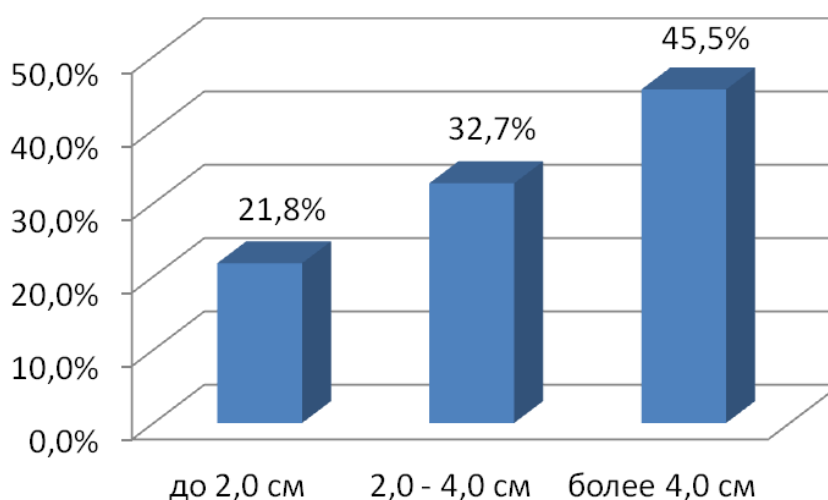


Рисунок 17. Размеры опухоли

Противопоказанием к включению в исследование являлось наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов по данным клинического и инструментального (КТ, МРТ, УЗИ) обследования парааортальной области и малого таза.

Для предоперационной маркировки сигнальных лимфатических узлов, их визуализации с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в сочетании с рентгеновской компьютерной томографии и последующей идентификации во время хирургического вмешательства использовался отечественный коллоидный радиофармпрепарат «^{99m}Tc-Технефит» («Диамед», Россия) с диаметром частиц от 80 до 1000 нм., который перед введением калибровали с помощью нанопористого фильтра с диаметром пор до 200 нм. Введение РФП выполнялось под визуальным контролем перитуморально в 4 точки условного циферблата (на 12, 15, 18 и 21 часов) за 12-18 часов до выполнения хирургического вмешательства. Суммарная

вводимая активность «^{99m}Tc-Технефита» составляла 200-300МБк в объеме 0,4-1,0 мл. Лучевая нагрузка на пациента была значительно ниже допустимых значений: эффективная поглощенная доза не превышала 2-2,6 мкРЗв/Бк. Нагрузка на хирургический персонал была также существенно ниже допустимых значений и составляла менее 1 мкРЗв на одно оперативное вмешательство.

Радионуклидную визуализацию сигнальных лимфатических узлов проводили на однофотонном-эмиссионном компьютерном томографе «Symbia T16» (Siemens, Германия). Использовали низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения (LEHR – Low Energy High Resolution). Томографию осуществляли в положении пациентки на спине. Сбор информации начинали через 2-4 часа после инъекции РФП. Верхнюю границу поля сканирования располагали на уровне 2 или 3 поясничного позвонка (L2-L3), нижнюю – на уровне тазобедренных суставов [6]. На первом этапе проводили ОФЭКТ с использованием следующих параметров сканирования: матрица 128x128, шаг сканирования 3 градуса, время экспозиции кадра 19 секунд, угол ротации для каждого детектора 180 градусов. После завершения ОФЭКТ (не изменяя положения пациента на столе) выполняли спиральную КТ – напряжение трубки 120 kV сила тока 80-100 mAs, время оборота трубки 0,5 секунд, время сканирования 15 секунд, шаг стола 1,0 мм, толщина слоя 5,0 мм с реконструкцией по 1,5 мм. Обработку и совмещение полученных данных осуществляли на рабочей станции «Syngo» (Siemens). Для сцинтиграфических данных применяли итеративный метод реконструкции («iterations» – 8, «subsets» – 16) с обязательной коррекцией ослабления. КТ изображения малого таза получали с использованием фильтра В30 в мягкотканном окне. Общее время ОФЭКТ-КТ исследования составляло 20-25 минут. Полученные при томографии данные оценивали два специалиста высшей квалификационной категории с опытом работы более 10 лет – рентгенолог и радиолог. Согласно протоколу исследования все тазовые лимфатические узлы, накапливающие коллоидный

РФП, рассматривались в качестве сигнальных. Анализировались количество всех визуализированных лимфатических узлов, накапливающих РФП, а также их топография согласно общепринятой анатомической классификации: внутренние и наружные подвздошные (отдельно отмечали запирающие лимфатические узлы), общие подвздошные, пресакральные и парааортальные.

Полученные данные о локализации всех ЛУ с накоплением РФП сравнивались с границами стандартных радиационных полей, используемых при лучевой терапии у больных РШМ: верхняя граница – уровень межпозвонкового диска L4-5; нижняя – дистальнее запирающих отверстий по краю седалищных костей; латеральная – на 2 см кнаружи от краев тазового кольца, исключая медиальные отделы головок бедренных костей; передняя – уровень симфиза, задняя граница – по тазовой поверхности крестца (Рисунки 18 и 19).

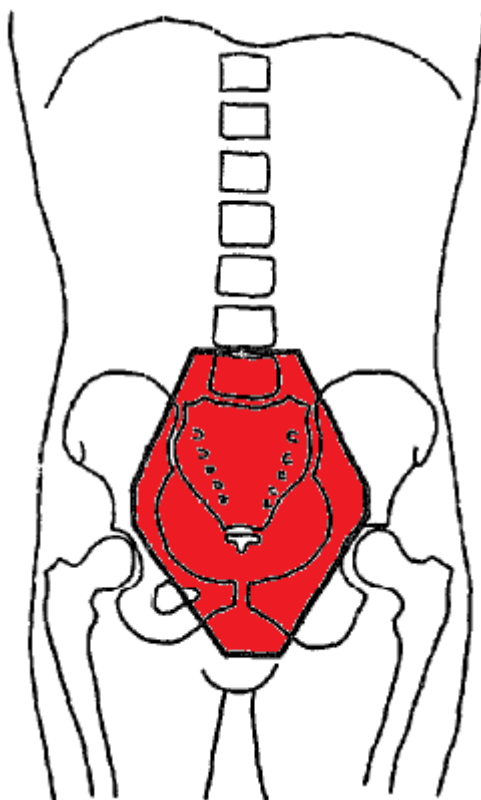


Рисунок 18. Схема границ стандартных радиационных полей у больных РШМ

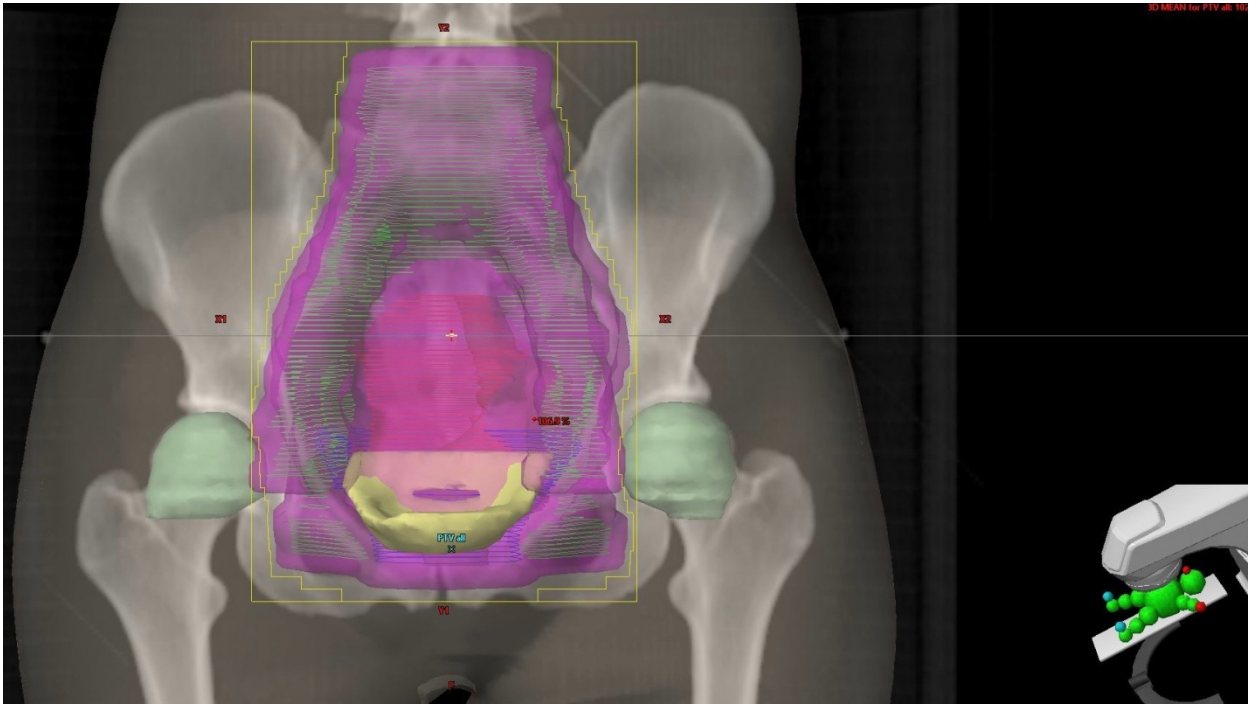


Рисунок 19. Границы стандартных радиационных полей у больных РШМ

Характер лимфотока от опухоли оценивался как односторонний или двусторонний (Рисунки 20 и 21).

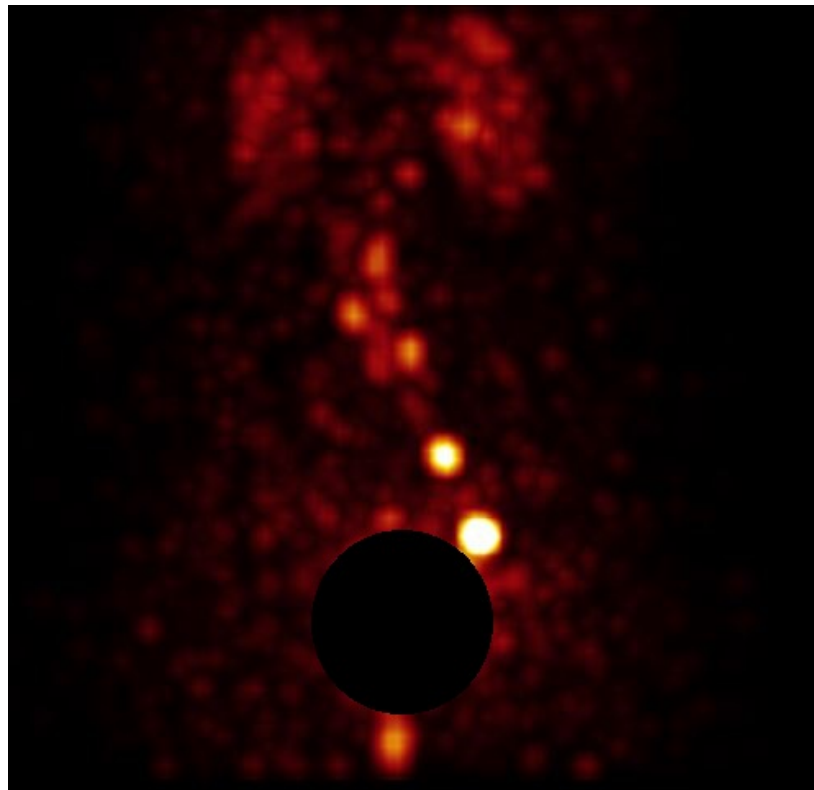


Рисунок 20. ОФЭКТ томограмма. Односторонний лимфоток

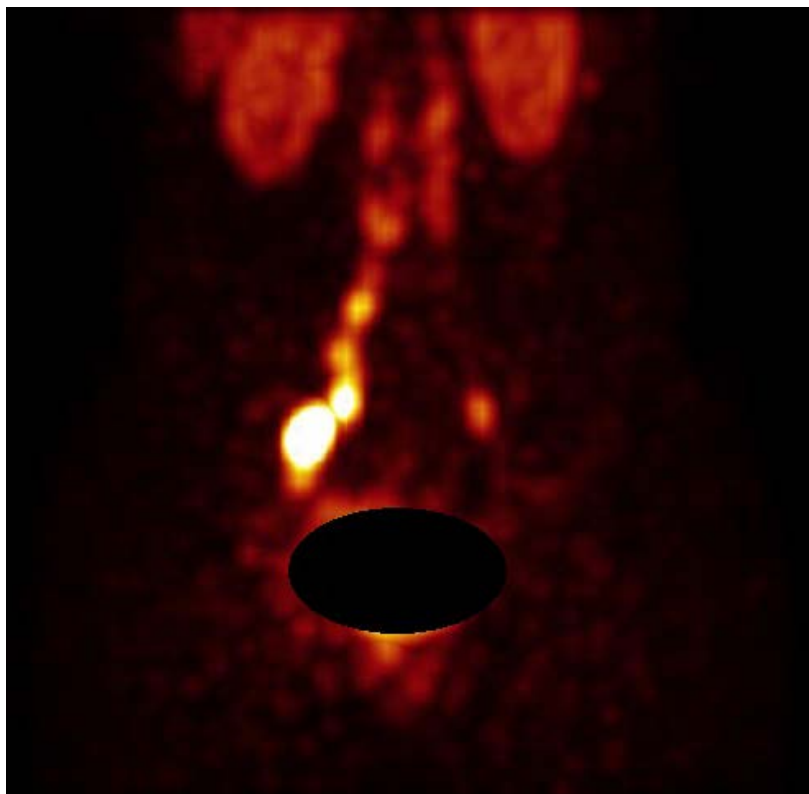


Рисунок 21. ОФЭКТ томограмма. Двусторонний лимфоток

На следующий день после ОФЭКТ-КТ исследования через 18-24 часов после введения «^{99m}Tc-Технефита» всем 55 (100%) больным выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками, удаление obturatorных (запирательных), наружных, внутренних и общих подвздошных лимфатических узлов.

В 33 (60%) случаях оперативное лечение выполнено с помощью лапароскопии, в 22 (40%) случаях – с помощью открытого лапаротомического доступа. При лапароскопии вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом, устанавливалось 4 троакара: первый располагался параумбиликально и использовался для постановки оптической системы (10 мм), второй и третий устанавливались в правой и левой подвздошных областях, четвертый – непосредственно над лобком. Диаметр указанных троакаров составлял 5 мм. На первом этапе выполнялось коагулирование трубно-маточных углов, после чего выполнялось вскрытие

брюшины над подвздошными сосудами в левой и правой запирающих областях. На следующем этапе проводилась процедура лимфодиссекции, удаленные лимфатические узлы разделялись на правосторонние и левосторонние, после чего ЛУ каждой стороны единым блоком помещались в специализированный пакет (EndoBag) и извлекались из брюшной полости. Затем удаленный препарат с лимфатическими узлами одной стороны помещался на марлевую салфетку (Рисунок 22) и с помощью аппарата Gamma-Finder выполнялась радиометрия и поиск сигнальных лимфатических узлов в удаленном препарате (Рисунок 23).



Рисунок 22. Макропрепарат удаленных лимфатических узлов левой половины таза



Рисунок 23. Результаты измерения радиоактивности сигнальных лимфоузлов с помощью гамма-детектора «Gamma Finder»

При измерении уровня гамма-излучения Gamma-Finder, с одной стороны, выдавал количественные характеристики (количество импульсов в секунду), с другой, – подавал звуковой сигнал, пропорциональный интенсивности гамма-излучения. В ходе исследования Gamma-Finder перемещался со скоростью 1-3 см/сек от верхней части удалённого макропрепарата к нижней части. После первичного прохода от верхней до нижней части макропрепарата удалялись все ЛУ, в которых отмечался повышенный уровень гамма-излучения, после чего эта процедура повторялась как минимум 3, а в некоторых случаях и 4, и 5 раз. В качестве сигнальных рассматривались все лимфатические узлы, радиоактивность которых в 1,5 и более раза превышала фоновую радиоактивность макропрепарата (Рисунок 24).



Рисунок 24. Сигнальный лимфатический узел, удаленный из макропрепарата лимфатических узлов левой половины таза

Процедура поиска сигнальных ЛУ проводилась отдельно в макропрепарате удаленных лимфатических узлов правой и левой сторон. После идентификации и маркировки все сигнальные ЛУ помещались в отдельные контейнеры для правой и левой сторон и отправлялись для последующего морфологического исследования по протоколу, принятому в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Сначала в течение 48 часов выполняли фиксацию полученного биоматериала с помощью 10% нейтрального формалина, после чего проводилась «нарезка» сигнальных узлов (Рисунок 25).

Полученные срезы толщиной от 3 до 4 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и подвергались световой микроскопии с использованием микроскопа «Olympus BX46» (Япония). В случае, если при морфологическом исследовании возникали подозрения на наличие микрометастазов в лимфатических узлах, дополнительно применяли иммуногистохимические исследования (антитела к цитокератину AE1/AE3) (Рисунок 26).



Рисунок 25. Микротом, использованный для изготовления 3-4-мкм срезов



Рисунок 26. Окрашенные гематоксилин - эозином гистологические срезы сигнальных лимфатических узлов

Ненакапливающие радиоколлоид ЛУ помещались в другой контейнер, они также направлялись для изучения по стандартному гистологическому протоколу.

2.2. Статистический анализ

Эффективность метода биопсии сигнальных лимфатических узлов в предсказании статуса регионарных тазовых ЛУ у больных раком шейки матки IAB-IIA стадии оценивалась при сравнении данных морфологического

исследования сигнальных узлов и всех удаленных тазовых лимфатических узлов.

При статистической обработке материала в качестве истинно отрицательных (ИО) рассматривались все случаи, при которых данные патоморфологического изучения сигнальных и тазовых лимфатических узлов, не накапливающих радиоколлоиды, свидетельствовали об отсутствии метастатических изменений. К истинно положительным (ИП) относились все наблюдения, когда метастатическое поражение тазовых узлов выявлялось только в сигнальных ЛУ, а также в сигнальных и ЛУ, не накапливающих радиоколлоиды. Результаты биопсии сигнальных лимфатических узлов расценивались как ложноотрицательные (ЛО) тогда, когда у больных с отсутствием патоморфологических данных о поражении сигнальных выявлялись метастазы в ЛУ, не накапливающих радиоколлоиды (Рисунки 27 и 28).

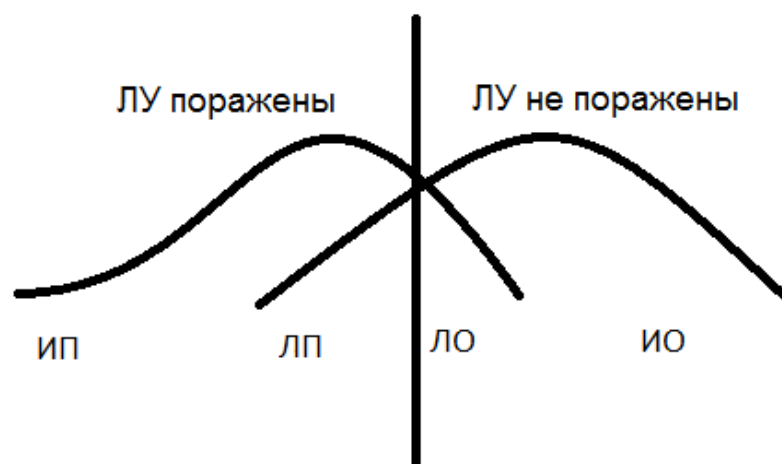


Рисунок 27. Схематическое представление результатов диагностических тестов у больных (ЛП – ложноположительный)

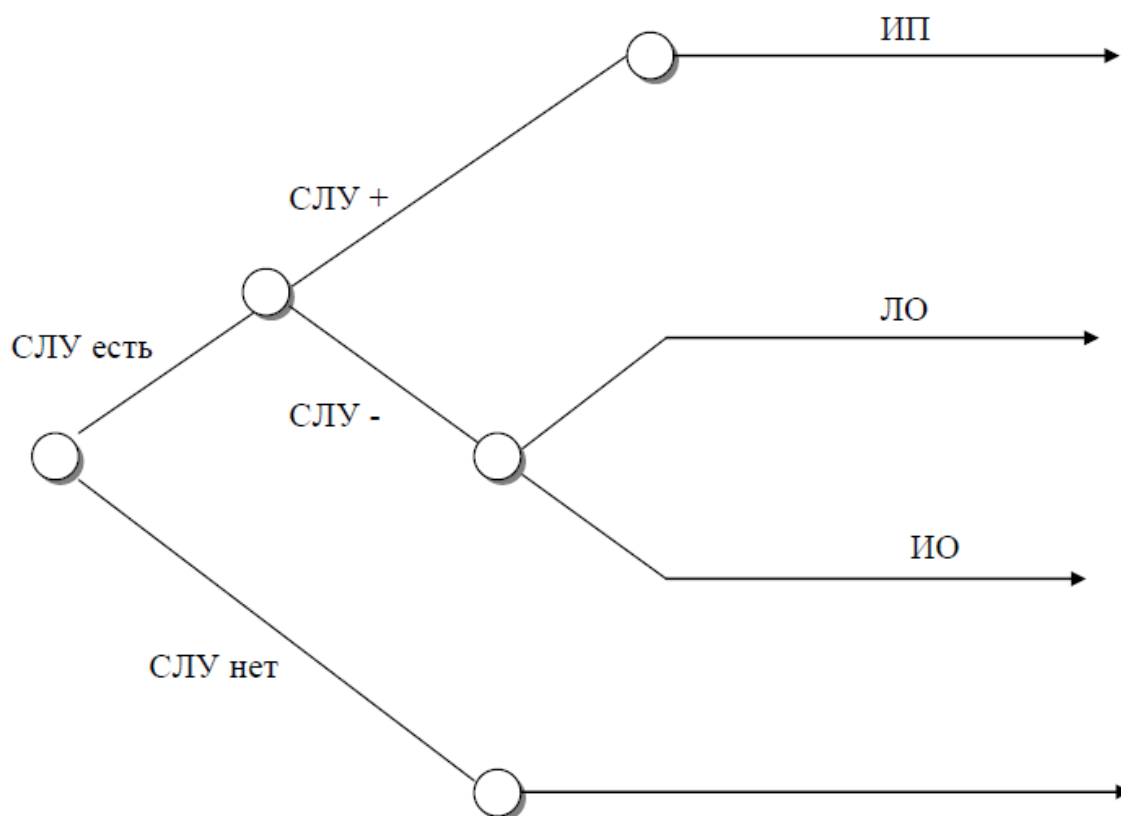


Рисунок 28. Схема диагностических исходов

СЛУ – сигнальный лимфатический узел

Диагностическая информативность визуализирующих радионуклидных методов вычислялась по формулам, представленным ниже.

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{истинно положительные}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноотрицательные}}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{истинно отрицательные}}{\text{истинно отрицательные} + \text{ложноположительные}}$$

$$\text{Точность} = \frac{\text{истинно положительные} + \text{истинно отрицательные}}{\text{все}}$$

$$\text{Прогностическая ценность положительного результата} = \frac{\text{истинно положительные}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноположительные}}$$

$$\text{Прогностическая ценность отрицательного результата} = \frac{\text{истинно отрицательные}}{\text{истинно отрицательные} + \text{ложноотрицательные}}$$

Инструментами анализа статистики были описательная статистика, гистограммы, генерация случайных величин. Данный анализ был осуществлен с использованием программ MS Excel, Statistica Version 10 (StatSoft, USA). Для нормально распределенных признаков описательная статистика была представлена в виде средних значений (M) \pm среднее квадратическое отклонение (s); при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Сравнение частот проведено при помощи критерия χ^2 и точного критерия Фишера, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

Результаты собственных исследований

Информативность ОФЭКТ-КТ визуализации и биопсии сигнальных лимфатических узлов

ОФЭКТ-КТ исследование позволило выявить и установить топографию сигнальных лимфатических узлов у 51 (92,7%) больной, вошедшей в исследование. У 4 (7,3%) женщин сигнальные лимфатические узлы не определялись ни при ОФЭКТ-КТ исследовании, ни при использовании зонда «Gamma Finder». Во всех 4 (7,3%) случаях гистологическое исследование удаленных тазовых ЛУ не выявило признаков их метастатического поражения. Информативность биопсии сигнальных ЛУ была изучена в группе, состоящей из 51 пациентки, т.е. в тех случаях, когда определялось накопление радиоколлоидов в сигнальных узлах.

При проведении ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальные лимфатические узлы в обеих половинах таза определялись у 31 (60,8±7%) из 51 обследованного больного, в 16 (31,4±6%) случаях сигнальные ЛУ локализовались только в одной половине таза. В 4 (7,8±4%) оставшихся наблюдениях было получено изображение наружных, внутренних и/или обтураторных лимфатических узлов, расположенных в одной половине таза, а общие подвздошные ЛУ определялись либо контрлатерально, либо с обеих сторон. Этому варианту распределения сигнальных лимфатических узлов было дано условное название лимфотока по типу «хоккейной клюшки» (Рисунок 29).

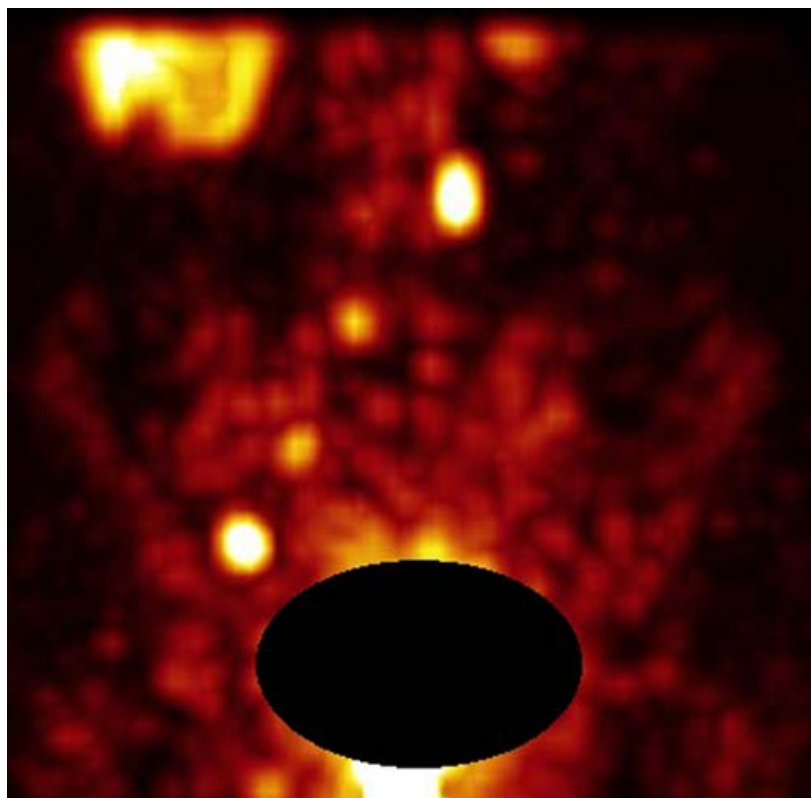


Рисунок 29. ОФЭКТ томограмма. Лимфоток по типу «хоккейной клюшки»

Хирургическое вмешательство у женщин, вошедших в исследование, включало в себя экстирпацию матки с придатками и двустороннее удаление тазовых лимфатических узлов с окружающей клетчаткой от уровня бифуркации общих подвздошных сосудов до уровня расположения запирающего нерва (n. obturatorius) и огибающей вены (v. circumflexa): запирающих, наружных, внутренних и общих подвздошных лимфатических узлов. У всех женщин с сигнальными лимфатическими узлами, обнаруженными с помощью ОФЭКТ-КТ исследования, при интраоперационном поиске сигнальных ЛУ с помощью аппарата «Gamma Finder» удалось идентифицировать лимфатические узлы с активным накоплением радиоколлоидов. Все указанные лимфатические узлы отправлялись на гистологическое исследование. Метастатическое поражение сигнальных ЛУ было обнаружено у 2 (3,9%) больных, в обоих случаях это были единственные лимфатические узлы с метастатическими изменениями.

Кроме того, у 4 (7,8%) пациенток после выполнения стандартной лимфодиссекции выявлены метастазы в лимфатических узлах, не накапливавших коллоидный РФП, при этом при морфологическом исследовании сигнальных ЛУ метастазы в них не определялись.

Нами выявлены различия частоты поражения регионарных лимфатических узлов у женщин с различными вариантами лимфотока от опухоли шейки матки, установленными при ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных ЛУ (Таблица 13). Достоверными они были при сравнении лимфотока монолатерального и по типу «хоккейной клюшки» ($p = 0,045$) (Таблица 13).

Таблица 13. Частота обнаружения различных вариантов лимфотока от опухоли шейки матки

№	Тип лимфотока	Количество	%	p
1	Монолатеральный	16	31,4	p _{1,2} = 0,3398 p _{1,3} = 0,0561 p _{2,3} = 0,045
2	Монолатеральный по типу «хоккейной клюшки»	4	7,8	
3	Билатеральный	31	60,8	

Наиболее высокий риск поражения регионарных лимфатических узлов отмечался у больных с лимфотоком по типу «хоккейной клюшки»: метастатическое поражение тазовых ЛУ было обнаружено у 2 (50±25%) из 4 женщин (Рисунок 22). У пациенток с монолатеральным типом лимфотока опухолевые изменения в регионарных узлах определялись у 2 (12,5±8%) из 16 больных. Напротив, у женщин с билатеральным расположением сигнальных ЛУ в проекции obturatorных, наружных, внутренних и/или общих подвздошных ЛУ метастазы в регионарных лимфатических узлах были установлены только в 2 (6,5±4%) из 31 случаев (Таблица 14).

Таблица 14. Частота поражения сигнальных ЛУ у больных с различными вариантами лимфотока от опухоли шейки матки

Тип лимфотока	Поражение регионарных ЛУ есть (число/%)	Поражения регионарных ЛУ нет (число/%)	Итого (число/%)
Монолатеральный	4/20	16/80	20/100
Билатеральный	2/6,5	29/93,5	31/100
Число степеней свободы	4	43	-
t-критерий Стьюдента	2,776	2,018	-
p	0,05	0,05	-

В общей группе больных раком шейки матки поражение регионарных ЛУ выявлено у 6 (11,8±5%) пациентов, при этом метастатические изменения в сигнальных ЛУ были обнаружены только в 2 (3,9±3%) случаях. Таким образом, ложноотрицательные заключения получены у 4 из 6 больных с поражением тазовых лимфатических узлов, т.е. в 66,7±19% случаев.

Опыт проспективных исследований и ретроспективного анализа клинических данных указывает на то, что у больных раком шейки матки информативность биопсии сигнальных ЛУ зависит не только от характера лимфотока, но и от размера первичной опухоли [110]. Сравнительный анализ результатов биопсии сигнальных лимфатических узлов в зависимости от размера первичной опухоли представлен в Таблице 15.

Таблица 15. Распределение пациентов в зависимости от максимального диаметра первичной опухоли

Размер опухоли	Без поражения сигнальных и регионарных ЛУ (число/%)	Поражение сигнальных ЛУ (число/%)	Поражение регионарных без изменений в сигнальных ЛУ (число/%)	Итого (число/%)
до 2,0 см	24/88,9	1/3,7	2/7,4	27/100
2,0-4,0 см	15/83,3	1/5,6	2/11,1	18/100
более 4,0 см	6/100	-	-	6/100

В исследованной нами группе ни у одной женщины с диаметром опухоли более 4,0 см при гистологическом исследовании удаленных тазовых лимфатических узлов не определялось их метастатическое поражение. Частота поражения тазовых ЛУ у пациенток с опухолью до 2,0 см (11,1%) и с размером опухоли от 2,0 см до 4,0 см (16,6%) существенно не отличалась.

Сравнить возможности биопсии сигнальных ЛУ в предсказании статуса регионарных ЛУ у больных с различным диаметром первичной опухоли не представлялось возможным.

Данные о частоте поражения сигнальных и тазовых лимфатических узлов, не накапливающих радиоколлоиды, у пациентов с различной дифференцировкой рака шейки матки представлены в Таблице 16, с различными морфологическими вариантами – в Таблице 17.

Из данных Таблицы 16 видно, что при высокодифференцированных новообразованиях шейки матки метастазы в ЛУ таза не выявлялись. При умеренно дифференцированных новообразованиях поражение регионарных лимфатических узлов определялось у 4 (12,5±6%) из 32 больных, при этом только в 2 (50±25%) из 4 указанных случаев результаты биопсии сигнальных ЛУ указывали на наличие метастазов. При низкодифференцированном РШМ регионарные лимфатические узлы были вовлечены в опухолевый процесс у 1 (11,1±10%) из 9 обследованных женщин. К сожалению, результат биопсии сигнальных ЛУ в этом случае оказался ложноотрицательным.

Таблица 16. Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки рака шейки матки

Дифференцировка опухоли	Без поражения сигнальных и регионарных ЛУ (число/%)	Поражение сигнальных ЛУ (число/%)	Поражение регионарных без изменений в сигнальных ЛУ (число/%)	Итого (число/%)
G1	11/100	-	-	11/100
G2	27/87,1	2/6,5	2/6,5	31/100
G3	8/88,9	-	1/11,1	9/100

В исследованной нами группе больных с визуализируемыми сигнальными ЛУ у 36 (70,6%) женщин был выявлен плоскоклеточный РШМ, у 11 (21,6%) – аденокарцинома, по 2 (3,9%) случая диагностированы светлоклеточный и недифференцированный рак (Таблица 17).

Таблица 17. Распределение больных в зависимости от морфологического варианта рака шейки матки, установленного при клиническом обследовании

Морфологический вариант опухоли	Без поражения сигнальных и регионарных ЛУ(число/%)	Поражение сигнальных ЛУ (число/%)	Поражение регионарных без изменений в сигнальных ЛУ (число/%)	Итого (число/%)
Аденокарцинома	11/100	-	-	11/100
Плоскоклеточный	32/88,9	2/5,6	2/5,6	36/100
Светлоклеточный	1/50	-	1/50	2/100
Недифференцированный	1/50	-	1/50	2/100

У больных с аденокарциномой шейки матки случаев поражения регионарных ЛУ не установлено. При плоскоклеточном РШМ регионарные узлы были вовлечены в опухолевый процесс у 4 (11±5%) больных, однако, метастатические изменения в сигнальных ЛУ определялись только в 2 (5±4%) наблюдениях. Кроме того, у одной женщины со светлоклеточным РШМ и одной с недифференцированной аденокарциномой выявлено поражение тазовых ЛУ, но в обоих случаях морфологическое исследование сигнальных ЛУ указывало на отсутствие метастатического поражения (Таблица 17).

Таким образом, представленные результаты указывают на то, что у больных IAB-IIA стадиями РШМ гистологический тип и степень дифференцировки опухолевого процесса не позволяют прогнозировать эффективность биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Кроме того, согласно полученным нами данным у больных раком шейки матки IAB-IIA стадиями в тех случаях, когда по данным ОФЭКТ-КТ

определяется молатеральный лимфоток от опухоли, включая лимфоток по типу «хоккейной клюшки», результаты биопсии сигнальных ЛУ не позволяют точно предсказать статус регионарных ЛУ. Напротив, у женщин с билатеральным лимфотокот от опухоли шейки матки биопсия сигнальных ЛУ точно предсказывала статус регионарных ЛУ во всех случаях.

ГЛАВА 4

Возможности использования данных ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов при определении оптимальной топографии радиационных полей

В исследуемой нами группе при ОФЭКТ-КТ лимфатические узлы с накоплением коллоидных РФП были выявлены у 51 ($92,7 \pm 3,5\%$) из 55 больных. Всего были визуализированы и локализованы 261 лимфатический узел. Количество обнаруженных лимфатических узлов у каждой пациентки варьировало от 1 до 11 (Рисунок 30).

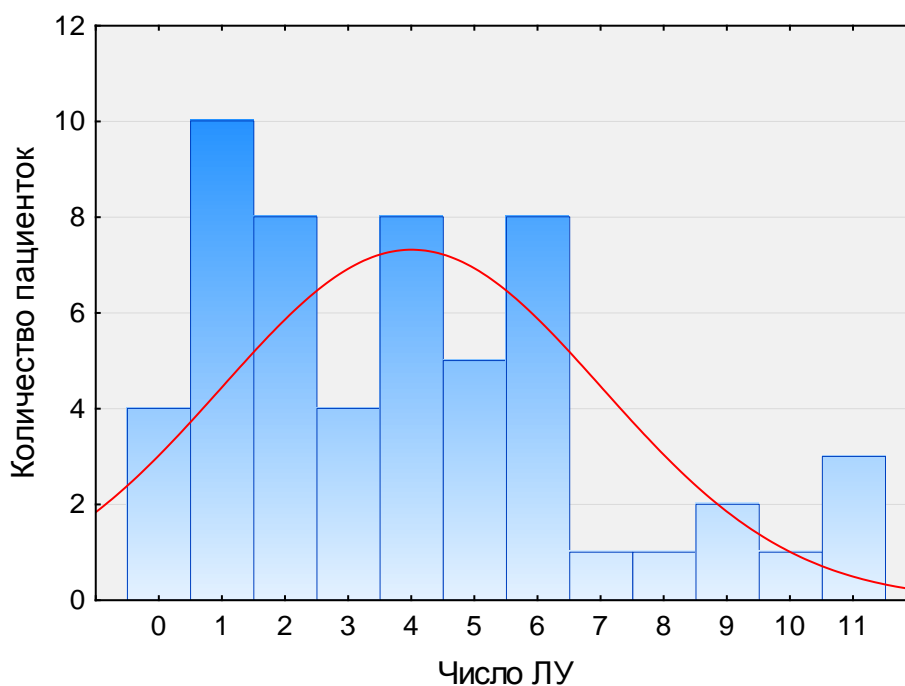


Рисунок 30. Количество визуализированных ЛУ

В среднем, у 1 больной РШМ определялось по 2 сигнальных ЛУ, медиана – 4 (Рисунок 31).

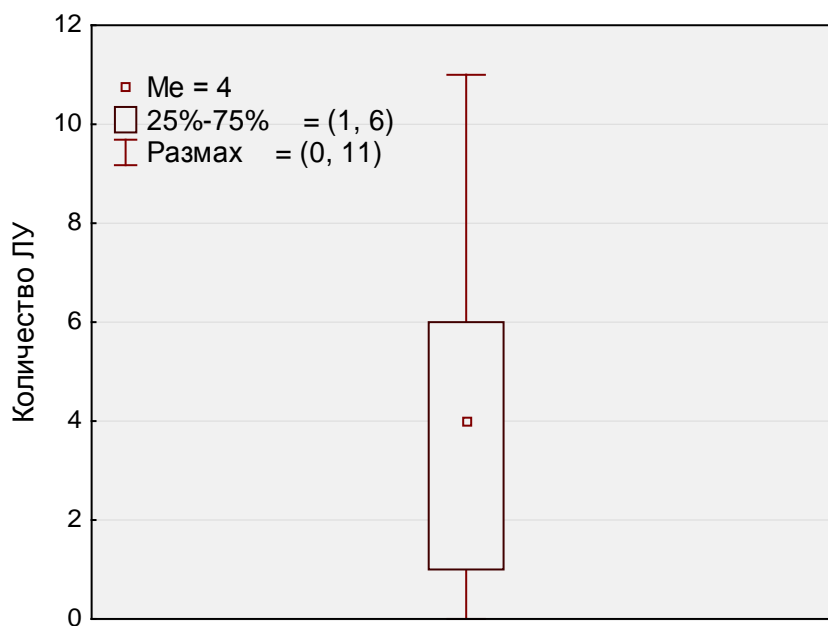


Рисунок 31. Среднее значение, медиана и границы количества визуализированных ЛУ

У 15 (29,4±6,4%) женщин были визуализированы внутренние подвздошные, у 33 (64,7±6,8%) – наружные подвздошные, у 29 (56,9±7%) – общие подвздошные, у 18 (35,3±6,8%) – парааортальные и у 30 (58,8±7%) – запираательные лимфатические узлы (Рисунок 32). К парааортальным ЛУ относились все лимфатические узлы выше уровня бифуркации аорты (Рисунок 32) [188, 195].

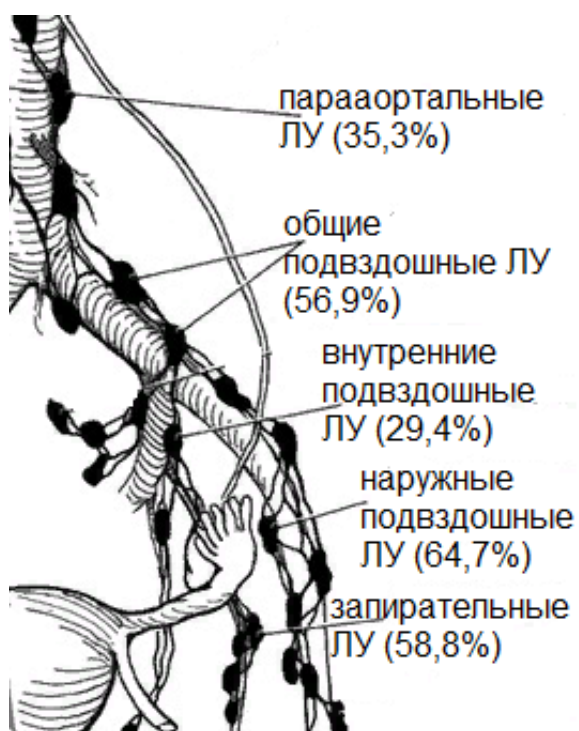


Рисунок 32. Частота выявления визуализированных лимфатических узлов

Как уже указывалось выше, односторонний лимфоток от опухоли установлен у 16 ($31,4 \pm 6,6\%$), двусторонний - у 31 ($60,8 \pm 6,9\%$) из 51.

По данным ОФЭКТ-КТ исследования, наружные подвздошные лимфатические узлы были обнаружены у 33 ($64,7 \pm 6,8\%$) обследованных женщин: в одной половине таза у 10 ($30,3 \pm 8,1\%$), в обеих половинах таза у 23 ($69,7 \pm 8,1\%$) (Рисунок 33).

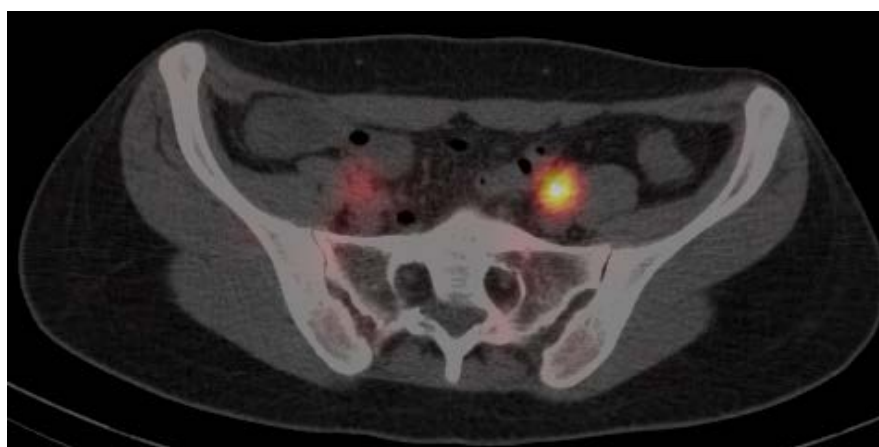


Рисунок 33. ОФЭКТ-КТ томограмма. Накопление РФП в наружных подвздошных ЛУ

Локализация сигнальных ЛУ во внутренних подвздошных лимфатических узлах установлена в 15 ($29,4\pm 6,4\%$) случаях, причем, у 5 ($33,3\pm 12,6\%$) женщин они локализовались в одной, а у 10 ($66,7\pm 12,6\%$) – в обеих половинах таза (Рисунок 34).

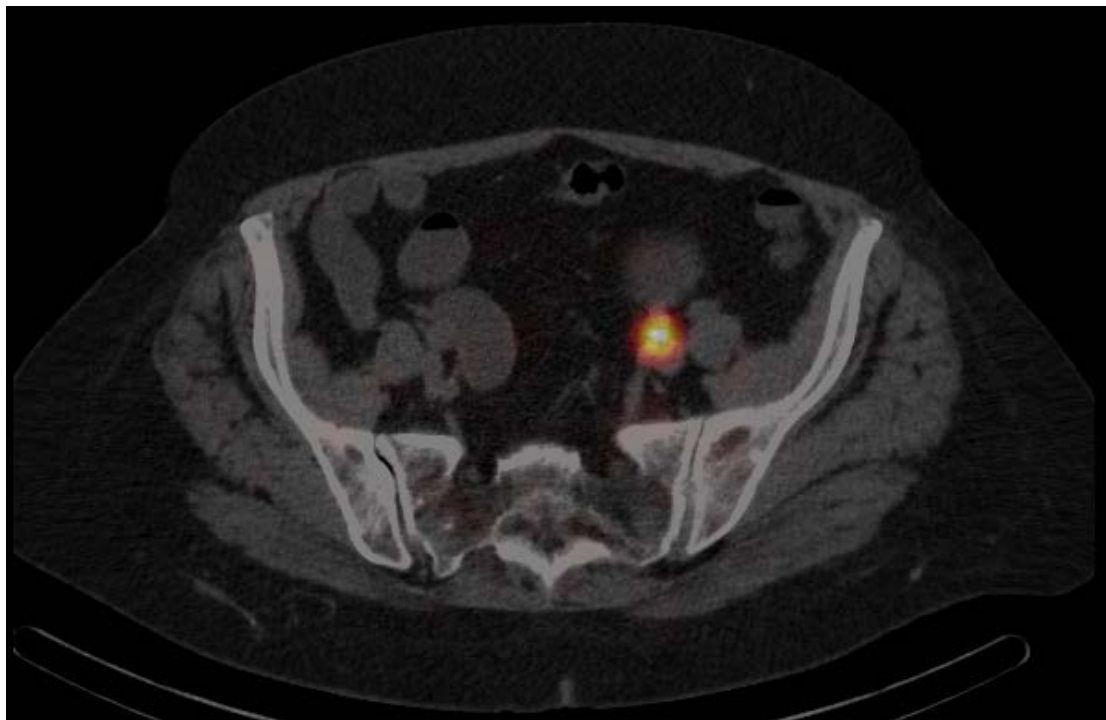


Рисунок 34. ОФЭКТ-КТ томограмма. Накопление РФП во внутренних подвздошных ЛУ слева

У 30 ($58,8\pm 7\%$) обследованных больных сигнальные ЛУ определялись в obturatorной области: монолатерально – в 9 ($30\pm 5\%$) случаях, билатерально – в 21 ($68\pm 8\%$) наблюдениях (Рисунок 35).

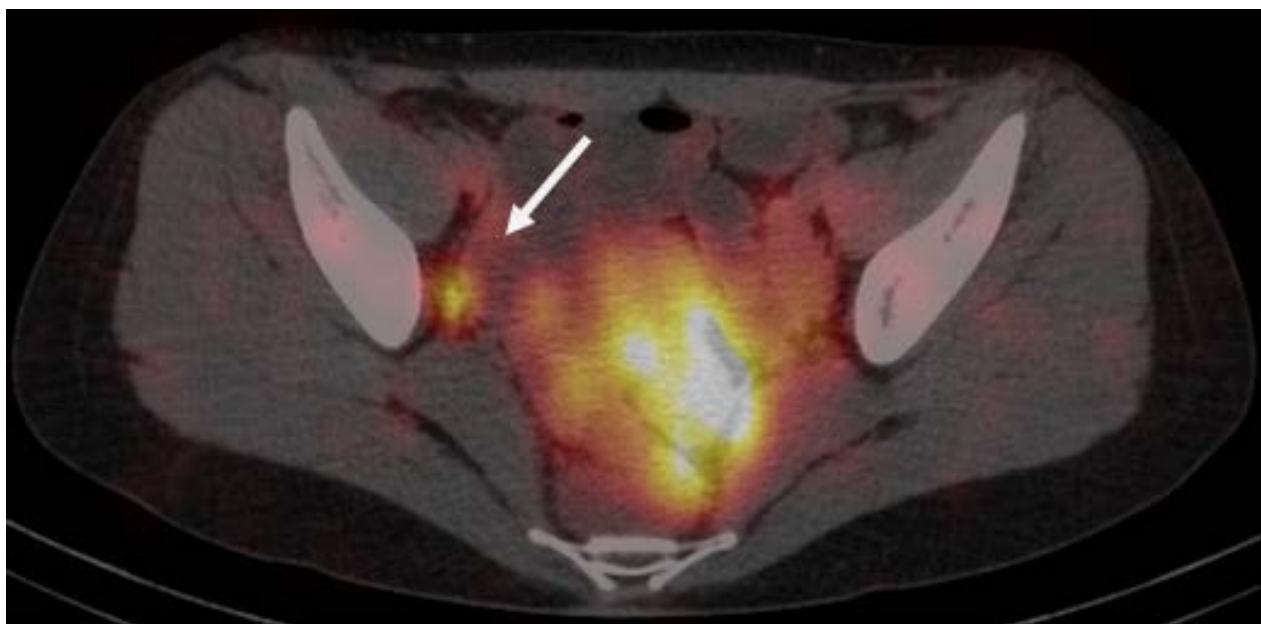


Рисунок 35. ОФЭКТ-КТ томограмма. Накопление РФП в запирательном ЛУ (стрелка)

У одной ($1,9 \pm 1,9\%$) женщины выявлена пресакральная локализация сигнальных ЛУ (Рисунок 36).

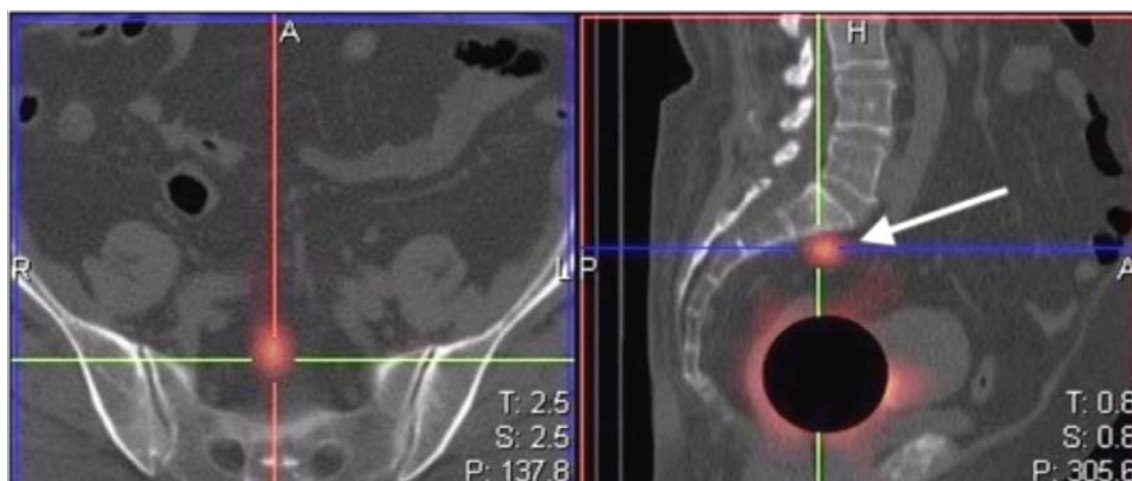


Рисунок 36. ОФЭКТ-КТ томограмма. Пресакральный сигнальный ЛУ

Накопление РФП в парааортальных лимфатических узлах определялось у 18 ($35,3 \pm 6,8\%$) женщин, и во всех случаях оно сочеталось с поглощением РФП в тазовых ЛУ (Рисунок 37). Это позволяет предположить, что узлы парааортальной области могут считаться лимфатическими узлами второго порядка.

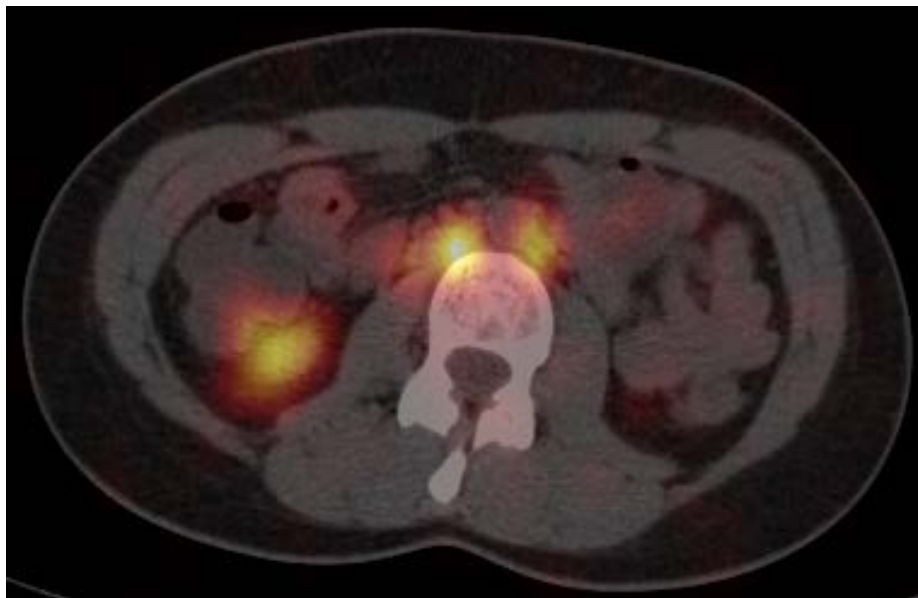


Рисунок 37. ОФЭКТ-КТ томограмма. Накопление РФП в парааортальных ЛУ

У 31 больной с билатеральным лимфотокком определялось поглощение радиоколлоидов в 170 сигнальных лимфатических узлах (Рисунок 38).

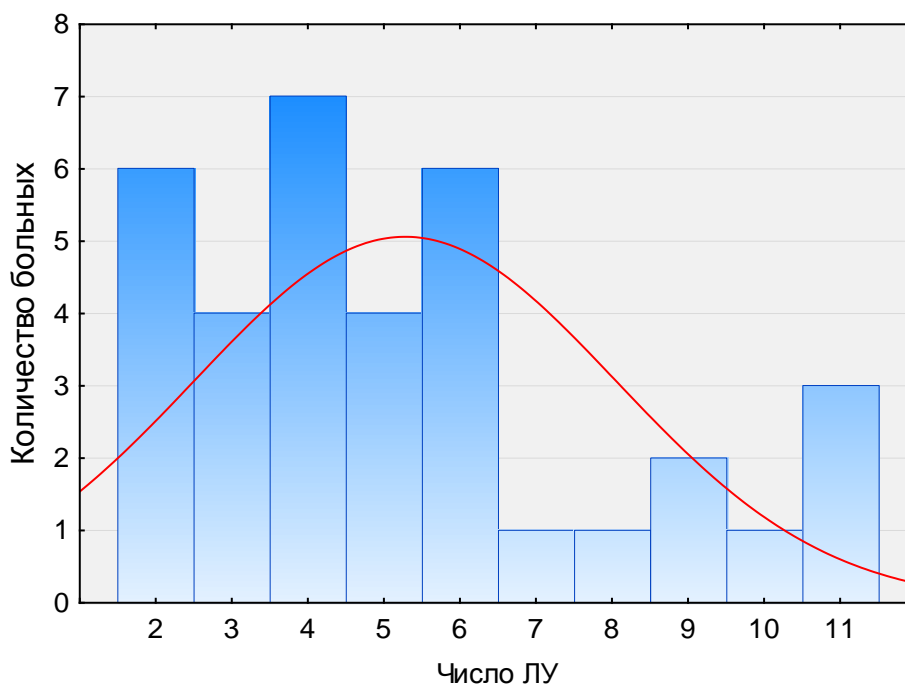


Рисунок 38. Количество визуализированных ЛУ у больных с билатеральным лимфотоком

В среднем, у больной РШМ выявлялось по 5 сигнальных лимфатических узлов, медиана – 5 (Рисунок 39).

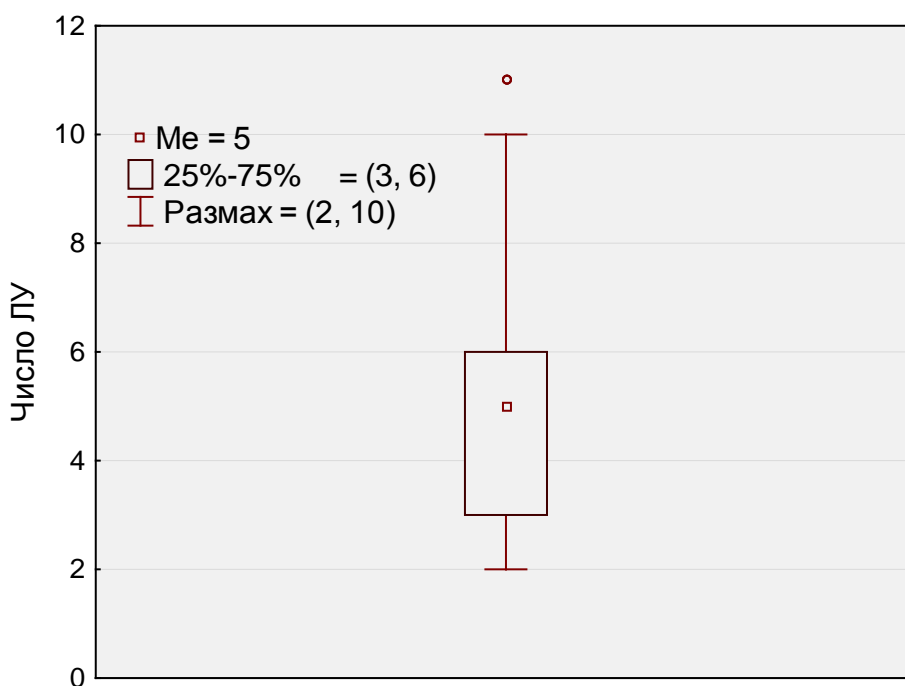


Рисунок 39. Среднее значение, медиана и границы количества визуализированных ЛУ у больных с билатеральным лимфотоком

У больных с билатеральным лимфотоком при ОФЭКТ-КТ исследовании сигнальные лимфатические узлы визуализировались в проекции внутренних подвздошных ЛУ в 10 ($32,3 \pm 8,5\%$) случаях, наружных подвздошных – в 23 ($74,2 \pm 8,0\%$), общих подвздошных – в 21 ($67,7 \pm 8,5\%$), пресакральных – в 1 ($3,2 \pm 3,2\%$), парааортальных – в 14 ($45,2 \pm 9\%$) и запираательных – в 21 ($67,7 \pm 8,5\%$) наблюдениях (Рисунок 40).

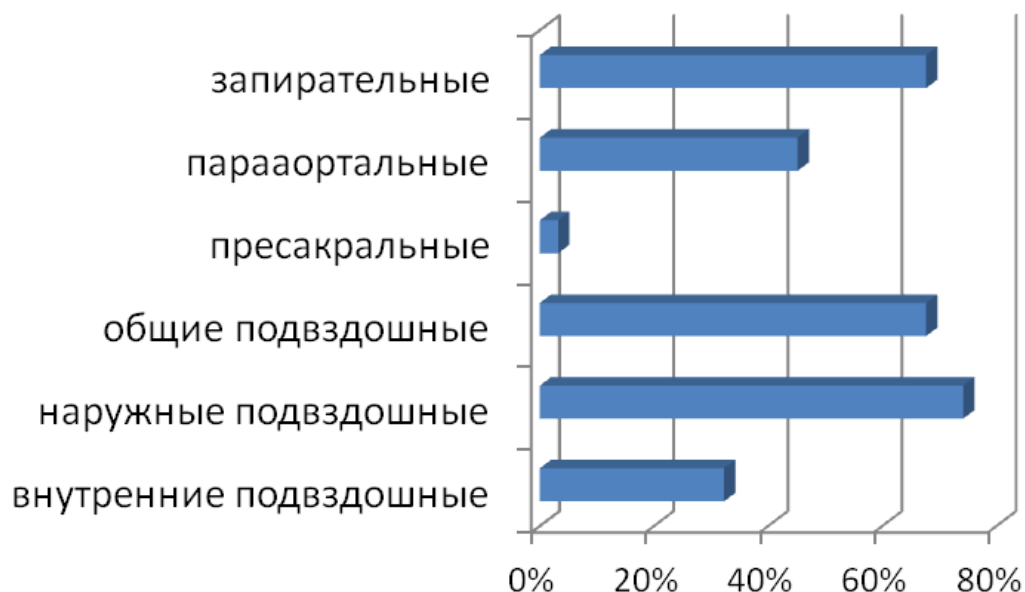


Рисунок 40. Частота визуализации ЛУ у больных с билатеральным лимфотоком

У 7 ($22,6 \pm 7,6\%$) больных определялся лимфоток одновременно в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы.

У 16 больных с моностеральным лимфотоком поглощение радиоколлоидов выявлялось в 36 сигнальных лимфатических узлах (Рисунок 41).

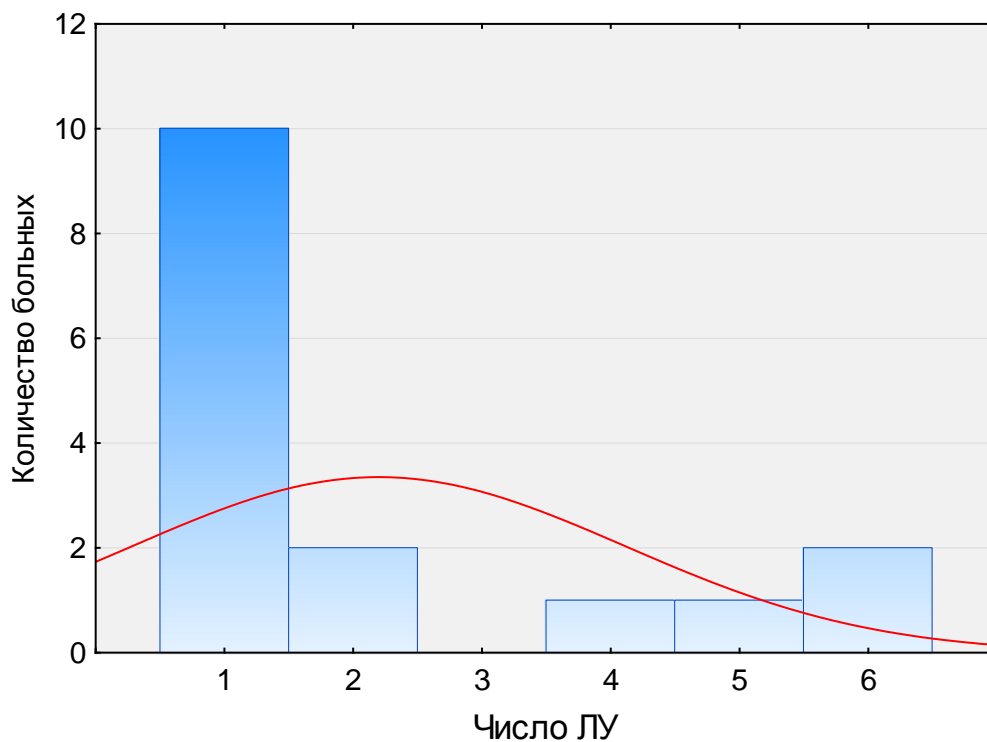


Рисунок 41. Количество визуализированных ЛУ у больных с молатеральным лимфотоком

В среднем у больной РШМ с молатеральным лимфотоком выявлялось по 2 сигнальных лимфатических узла, медиана – 1 (Рисунок 42).

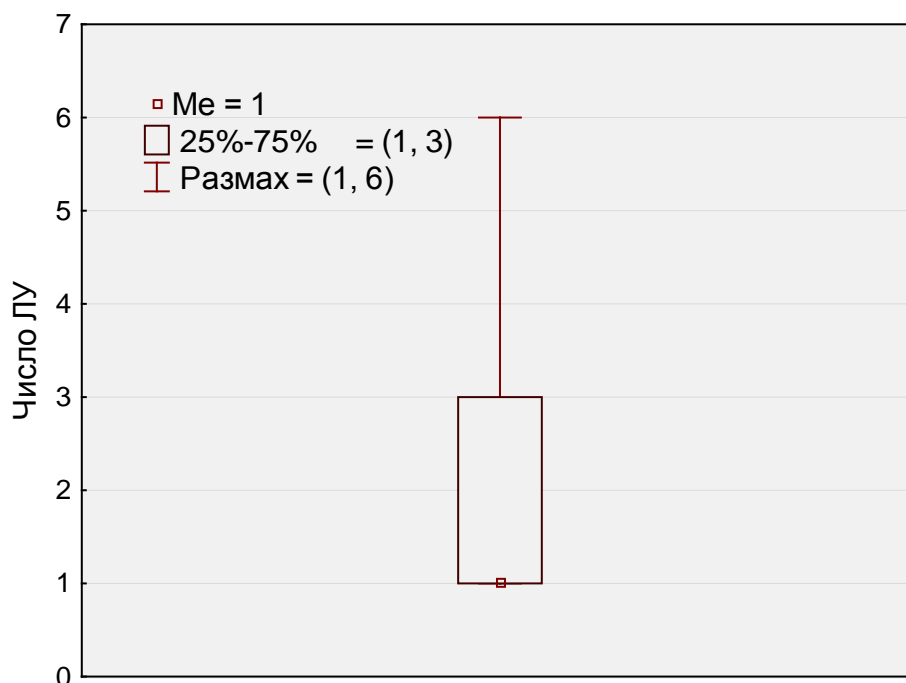


Рисунок 42. Среднее значение, медиана и границы числа визуализированных ЛУ у больных с молатеральным лимфотокком

При этом лимфоток во внутренние подвздошные лимфатические узлы отмечался у 3 больных ($18,8 \pm 10,1\%$), в наружные – у 8 ($50 \pm 13\%$), общие подвздошные у 4 ($25 \pm 11\%$), запираательные – у 7 ($43,8 \pm 12,8\%$), парааортальные – у 3 ($18,8 \pm 10,1\%$) женщин (Рисунок 43).

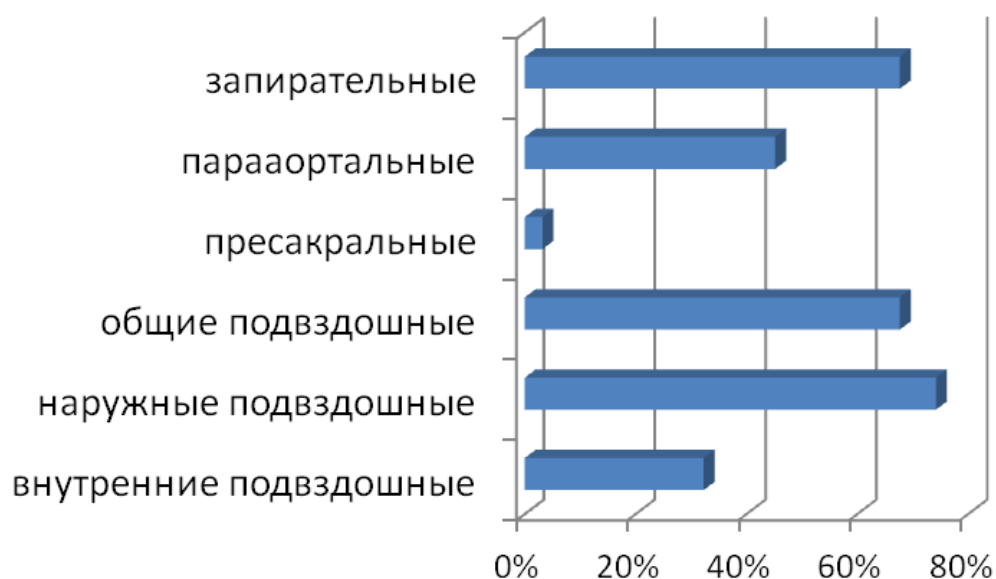


Рисунок 43. Частота визуализации ЛУ у больных с монолатеральным лимфоток

Только у одной ($6,3 \pm 6,3\%$) пациентки отмечался лимфоток в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы.

Лимфоток по типу «хоккейной клюшки» определялся у 4 пациенток. В этой группе было выявлено 9 лимфатических узлов с накоплением РФП, которые в количестве 2 ($50 \pm 29\%$) наблюдений определялись во внутренних подвздошных ЛУ и в 2 ($50 \pm 29\%$) случаях – в наружных подвздошных ЛУ; общие подвздошные лимфатические узлы были выявлены у 3 ($75 \pm 25\%$) пациенток, парааортальные и запираательные – по одному ($25 \pm 25\%$) случаю (Рисунок 44).

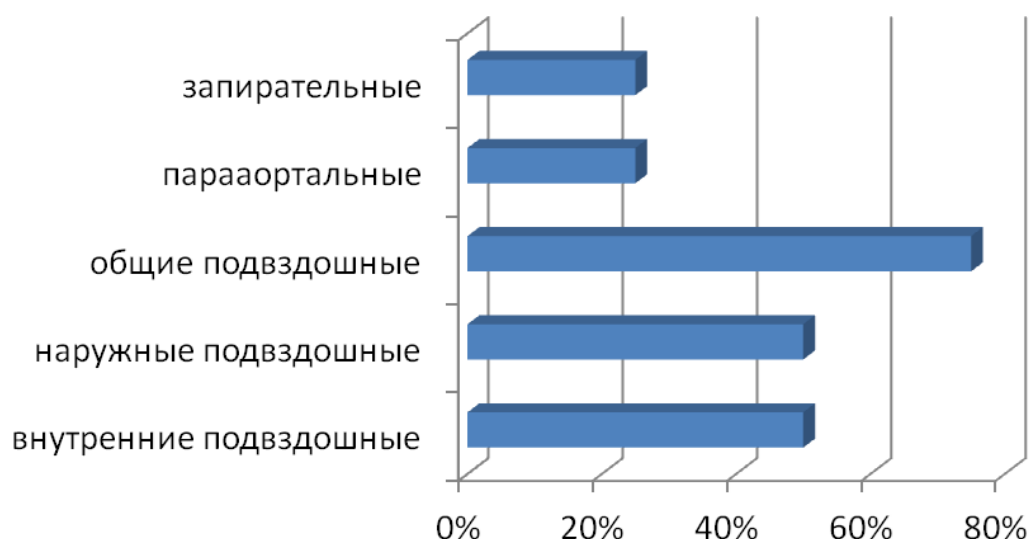


Рисунок 44. Частота визуализации ЛУ у больных с лимфотокотом типа «хоккейная клюшка»

Сопоставление установленной локализации сигнальных лимфатических узлов с топографией стандартных радиационных полей показало, что все лимфатические узлы, за исключением парааортальных (35,3% наблюдений), находились внутри стандартного объема облучения. Вопрос о целесообразности проведения радиотерапии на область расположения парааортальных лимфатических узлов у больных РШМ, по-прежнему, остается без ответа. Представленные результаты позволяют предположить, что визуализация сигнальных ЛУ в парааортальной области может рассматриваться в качестве возможного «сигнала» о необходимости включения парааортальных ЛУ в клинический облучаемый объем. Напротив, при отсутствии скинтиграфических признаков лимфотока от опухолей шейки матки в парааортальные ЛУ облучения указанных регионов приведет только к увеличению токсичности лечения [138]. Клиническое же значение профилактического облучения парааортальных ЛУ остается спорным. В проспективном рандомизированном исследовании RTOG (Radiation Therapy Oncology Group – радиационная терапевтическая онкологическая группа) было показано, что профилактическое облучение тазовых и парааортальных лимфатических узлов достоверно увеличивает показатели общей

выживаемости и снижает частоту метастазирования процесса [171]. В ретроспективном исследовании J. A. Liang и соавт. (2014) также сообщается о том, что облучение тазовых и парааортальных ЛУ ассоциируется с достоверным увеличением общей, безрецидивной выживаемости и выживаемости без отдаленных метастазов: с 62% до 87%, с 54% до 82% и с 57% до 79% соответственно [95]. Напротив, M. L. Yip и соавт. (2014) показали, что у больных местнораспространенным РШМ, получающих химиолучевое лечение, облучение парааортальных лимфатических узлов не увеличивает эффективность противоопухолевой терапии [177]. Более того, согласно результатам проспективного исследования группы EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Европейская организация по исследованию и лечению рака) такое расширение объема облучения приводит к выраженному увеличению токсичности терапии [75]. В настоящее время рутинное профилактическое облучение парааортальных узлов у больных местнораспространенным РШМ не рекомендовано. Можно предположить, что у больных с высоким риском поражения парааортальных ЛУ, в частности, при выявлении метастатических изменений в тазовых ЛУ, профилактическое облучение парааортальной области может быть оправданным [118, 133]. Кроме того, высказываются предположения о том, что определение индивидуальных путей лимфооттока от первичной опухоли шейки матки позволит более точно определить необходимый объем облучения регионарных лимфатических узлов [121].

В свете полученных нами результатов можно говорить о высокой частоте визуализации общих подвздошных и парааортальных лимфоузлов в группе в целом: в 56.8% и 35.3%, соответственно. Кроме того, установлено, что у пациенток с различным характером сцинтиграфической картины отмечаются существенные различия в частоте поражения лимфоузлов таза. У больных с моностеральной визуализацией сигнальных лимфоузлов, включая их расположение по типу «хоккейной клюшки», вероятность метастатического поражения регионарных лимфоузлов достигает 20%.

Напротив, при билатеральной локализации сигнальных лимфоузлов, частота обнаружения опухолевых изменений в лимфоузлах таза составила 6.4%. В свете представленных результатов и на основании уже обсуждавшегося выше мирового клинического опыта можно предположить, что вопрос о целесообразности облучения парааортальных лимфоузлов может обсуждаться у женщин с молатеральной локализацией сигнальных лимфоузлов и ОФЭКТ-КТ визуализацией общих подвздошных и/или парааортальных лимфоузлов. Напротив, при билатеральной локализации сигнальных лимфоузлов включение в объем облучения парааортальной зоны представляется неоправданным.

Полученные нами данные у больных раком шейки матки IAB-IIA стадий указывают на низкую частоту локализации сигнальных лимфатических узлов в пресакральной области (всего один случай или 1,9%). Исследования других авторов также сообщают о незначительной (не более 1-4%) вероятности лимфотока от опухоли в пресакральные ЛУ, что согласуется с сообщениями о низком риске метастатического поражения пресакральных лимфатических узлов у больных РШМ [121, 104, 145]. Совокупность представленных данных позволяет усомниться в целесообразности рутинного включения пресакральных лимфатических узлов в клинический объем, формируемый для облучения ЛУ таза у больных. С другой стороны, визуализация сигнальных лимфатических узлов в пресакральной области должна рассматриваться как основание для включения их в облучаемый объем.

Данные о частоте поражения регионарных лимфоузлов при различных вариантах лимфотока от первичной опухоли также могут нести важную дополнительную информацию для решения вопроса об оптимальной тактике регионарной лучевой терапии. В частности, нами не было выявлено ни одного случая визуализации пресакральных лимфоузлов у больных с молатеральным типом лимфотока от первичной опухоли шейки матки. Однако, риск метастатического поражения тазовых лимфоузлов у больных

раком шейки матки I-IIA составил 12.5%. В этом случае, отсутствие сцинтиграфического изображения тех или иных групп тазовых лимфоузлов может быть обусловлено отсутствием лимфотока от опухоли в «невизуализированные» лимфоузлы таза. С другой стороны, вероятной причиной сниженного накопления радиоколлоидов в отдельных группах тазовых лимфоузлов у этой категории больных может служить их массивное поражение опухолью, которое приводит к созданию «блока лимфотока» и, вследствие этой причины, изменению лимфотока и нарушению поглощения радиоколлоидов в пораженных сигнальных лимфоузлах. По этой причине, у больных раком шейки матки I-IIA стадии с моностеральным вариантом лимфотока при формировании объема облучения тазовых лимфоузлов в зону облучения должны включаться все группы лимфоузлов, включая лимфоузлы пресакральной области.

При сцинтиграфической картине лимфотока по типу «хоккейной клюшки» (вариант моностерального лимфотока) риск поражения регионарных лимфоузлов у больных раком шейки матки I-IIA стадии достигает 50%, что указывает на необходимость выбора агрессивной тактики лучевого лечения с облучением всех групп тазовых лимфоузлов, в том числе, лимфоузлов пресакральной области.

Напротив, при билатеральной локализации сигнальных лимфоузлов, визуализированных при ОФЭКТ-КТ исследовании, вероятность метастатического поражения регионарных лимфоузлов у больных раком шейки матки I-IIA стадии составляет 6.4%. Более того, как показывают полученные результаты, в этой группе пациентов метастатические изменения определялись только в сигнальных лимфатических узлах, визуализированных при ОФЭКТ-КТ исследовании. Принимая во внимание то, что в пресакральной области лимфоузлы, накапливающие радиоколлоиды определены только в одном наблюдении можно предположить, что в оставшихся случаях они могут быть исключены из планируемого объема облучения.

Основными показаниями для выполнения послеоперационного облучения является наличие неблагоприятных прогностических факторов, определяемых при исследовании операционного материала: выявление положительного хирургического края, пораженных лимфатических узлов, глубокой стромальной инвазии (более 1/3), массивного первичного опухолевого очага (более 4 см в диаметре), лимфососудистой инвазии. По данным проспективных многоцентровых рандомизированных исследований, при выявлении указанных неблагоприятных прогностических факторов послеоперационная лучевая терапия позволяет на 15-28% увеличить показатели локального контроля и на 9% увеличить безрецидивную выживаемость [11, 54, 121]. Причем, проведение химиолучевого лечения, включающего в себя облучение регионарных лимфатических узлов на фоне еженедельного введения препарата цисплатина (40 мг/м^2), обеспечило дополнительное увеличение выживаемости по сравнению с одной лучевой терапией на 10%: с 71% до 81% [196]. Вместе с тем, следует помнить, что проведение лучевой и химиолучевой терапии ассоциируется с ощутимым (на 6%-10%) увеличением риска осложнений III степени и выше. Также следует помнить, что у 22-38% больных, прошедших курс послеоперационной химиолучевой терапии, выявляется гематологическая токсичность и осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта, которые требуют медикаментозного и/или хирургического лечения.

Выбор оптимального метода лечения у пациенток IB-IIA стадиями заболевания является предметом активных дискуссий. По данным проспективного рандомизированного исследования лучевая терапия обеспечивает показатели безрецидивной и общей пятилетней выживаемости эквивалентные результатам, получаемым при проведении хирургического лечения, в том числе, в комбинации с послеоперационным облучением: 78% против 76%, 88% против 84%, соответственно [171]. Анализ эффективности лечения больных раком шейки матки IB-IIA стадии указывает на то, что по сравнению с сочетанной лучевой терапией, проведение химиолучевого

лечения приводит к 10% увеличению показателей 5 летней выживаемости [95, 171, 201].

Методические вопросы лучевой терапии рака шейки матки

Радикальное лучевое лечение больных раком шейки матки предполагает применение дистанционной лучевой терапии, направленной на облучение опухоли, прилежащих анатомических структур с повышенным риском опухолевой инвазии и регионарных (тазовых) лимфатических узлов, в сочетании с брахитерапией, обеспечивающей подведение максимальной дополнительной дозы облучения («boost») на визуализируемый опухолевый очаг, шейку матки и паракольтый. Следует отметить, что в последние десятилетия для проведения облучения первичной опухоли все чаще применяются методы прецизионной дистанционной лучевой терапии (IMRT, ViMAT). Однако, сопоставимость противоопухолевой эффективности указанных технологий лучевой терапии с результатами, достигнутыми с помощью методов брахитерапии, остается не доказанной.

Конформная трехмерная (3D) дистанционная лучевая терапия рассматривается как основной инструмент облучения тазовых ЛУ и первичной опухоли. Применение 3D конформной лучевой терапии имеет принципиальное значение, так как, с одной стороны, она обеспечивает более точное облучение «мишени», а, с другой стороны, позволяет существенно снизить радиационную нагрузку на нормальные ткани, в первую очередь, гемопозитический костный мозг, кишечник, мочевого пузыря. Вместе с тем, имеются доказательства того, что переход от 3D конформной лучевой терапии к облучению по методике IMRT создает наиболее благоприятные условия для проведения химиолучевого лечения.

Определение точной топографии «мишеней» (первичной опухоли, прилежащих тканей с высоким риском опухолевой инвазии, регионарных лимфатических узлов), окружающих «нормальных» (непораженных) органов и тканей имеет принципиальное значение для повышения эффективности и снижения токсичности планируемой лучевой терапии. Поэтому важным

компонентом предлучевой подготовки является визуализация (МРТ, УЗИ, ПЭТ-КТ) опухоли и регионарных ЛУ. Следующим обязательным этапом предлучевой подготовки является топометрическое исследование на виртуальном симуляторе (компьютерном томографе с широкой апертурой гантри, плоской декой стола и лазерной системой позиционирования пациента) в положении лечебной укладки. Использование различных технических приемов для визуализации, так называемых, органов риска – «нормальных» органов и тканей, находящихся в непосредственной близости от опухоли и/или подвергающихся воздействию ионизирующего излучения во время проведения сеансов лучевой терапии. Применение внутривенного контрастирования играет существенную роль в визуализации крупных сосудов (важное условие для планирования облучения регионарных лимфатических узлов) и мочевого пузыря. Пероральный прием рентгеноконтрастных веществ за 45-90 мин до выполнения исследования на симуляторе обеспечивает визуализацию кишечника. Наконец, при проведении 2D планирования, установка рентгеноконтрастных меток нередко используется для маркировки краев опухоли, а внутривезикулярная катетеризация – для идентификации опорной точки для расчета радиационной нагрузки на мочевой пузырь. При этом следует помнить, что применение эндоректальных баллонов, введение контраста в прямую кишку, выполнение других манипуляций, способных изменить геометрию и объем прямой кишки, влагалища, цервикального канала не рекомендуется, так как это может повлечь за собой существенные погрешности при расчете дозиметрического плана.

Формирование радиационных полей на основании костной анатомии является наиболее простым и распространенным подходом при проведении 2D дистанционной лучевой терапии (Рисунок 45).

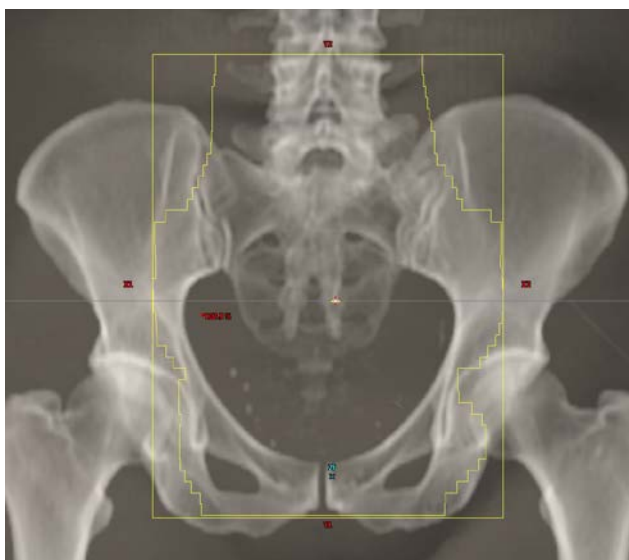


Рисунок 45. Способ предлучевой подготовки больных раком шейки матки на основании костной анатомии

Однако, в этом случае несовпадение топографии регионарных лимфатических узлов и границ полей облучения отмечается в 55-65% случаев [95]. Поэтому проведение КТ исследования на специализированных топометрических КТ аппаратах (виртуальных симуляторах) с последующим трехмерным планированием дистанционной лучевой терапии может рассматриваться в качестве обязательного условия эффективной лучевой терапии.

После КТ планирования в положении лечебной укладки с толщиной среза 3 мм выполняется трехмерное планирование дистанционной лучевой терапии и последующее облучение. Выбор энергии тормозного излучения определяется анатомией пациента и расположением «мишени». Однако, в большинстве случаев предпочтение отдается облучению фотонным пучком с энергией от 10 МэВ до 18 МэВ с помощью 4 и более радиационных полей.

При проведении дистанционной лучевой терапии на область таза с помощью наиболее популярной четырехпольной методики конформной лучевой терапии в проекцию радиационных полей включаются наружные, внутренние и общие подвздошные, пресакральные лимфатические узлы,

опухоль/ложе опухоли, шейка и тело матки с окружающими анатомическими структурами (парацервикальной областью, связками).

В случае вовлечения задней стенки влагалища особое внимание должно быть уделено включению в объем облучения параректальных ЛУ, при распространении опухоли на нижнюю треть влагалища в облучаемый объем включаются паховые лимфатические узлы.

Анатомические границы стандартных радиационных полей при выполнении облучения по четырехпольной методике, как правило, соответствуют следующим анатомическим ориентирам (Рисунок 18):

- нижняя граница устанавливается на 3 см ниже каудального края опухоли или по нижнему краю obturatorного отверстия;
- верхняя граница располагается на уровне бифуркации аорты или по нижней границе тела 4 поясничного позвонка;
- латеральные границы переднезадних полей располагаются на 1,5-2 см кнаружи от верхней апертуры малого таза с экранированием головок бедренных костей;
- задняя граница латеральных полей располагается по задней поверхности крестца и кпереди от копчика;
- передняя граница латеральных полей располагается кпереди от лобкового симфиза с экранированием кишечника.

При необходимости применения центрального блока его положение определяется границами зоны облучения при проведении брахитерапии. При необходимости дополнительного облучения параметральной области в суммарной дозе от 6 Гр до 9 Гр, латеральные границы «параметрального» поля совпадают с нижней и латеральными и границами стандартных переднезадних полей, а верхняя граница располагается на 1 см выше пояснично-крестцового сочленения. При поражении парааортальных ЛУ поля облучения расширяются как показано на схеме (Рисунок 46).

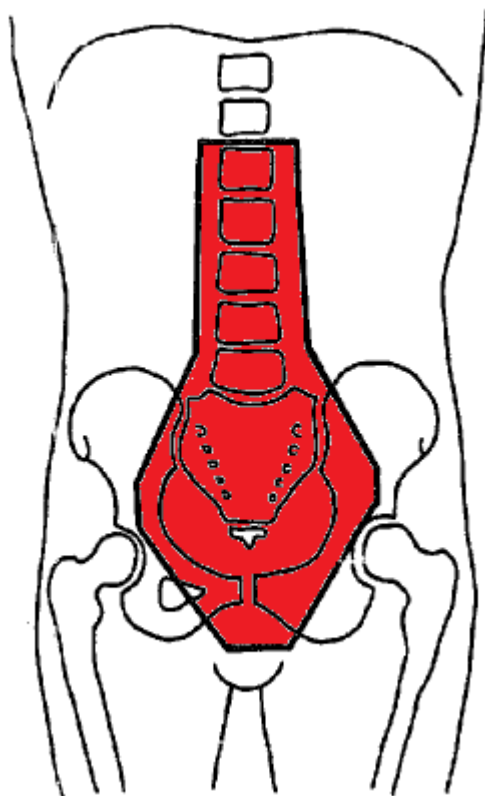


Рисунок 46. Схема границ радиационных полей у больных РШМ с расширением до парааортальных зон

Проведение ОФЭКТ-КТ визуализации путей лимфотока у больных РШМ характеризуется значительной вариабельностью локализации лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды; метод может помочь в вычленении пациентов, для которых необходима индивидуализация стандартных радиационных полей с их расширением. Наиболее часто отмечается визуализация запираетельных, внутренних, наружных и общих подвздошных лимфатических узлов, которые рассматриваются в качестве «обязательной мишени» при планировании профилактического облучения регионарных ЛУ. Наличие или отсутствие взаимосвязи между накоплением радиоколлоидов в парааортальных лимфоузлах, отмечавшееся в нашем исследовании у 35,3% обследованных больных, и риском возникновения рецидивов РШМ нуждается в дальнейшем изучении. В настоящем исследовании ни у одного пациента не были визуализированы паховые

лимфатические узлы, что делает нецелесообразным коррекцию стандартных полей облучения с расширением до паховых зон.

Стандартным режимом фракционирования при реализации программы дистанционной лучевой терапии является облучение в режиме 5 дней в неделю в разовой дозе 1,8-2 Гр за фракцию до достижения суммарной очаговой дозы 45-50 Гр (при облучении таза).

На рисунках 47 и 48 представлено 3D планирование лучевой терапии рака шейки, установленного с помощью ОФЭКТ-КТ исследования.

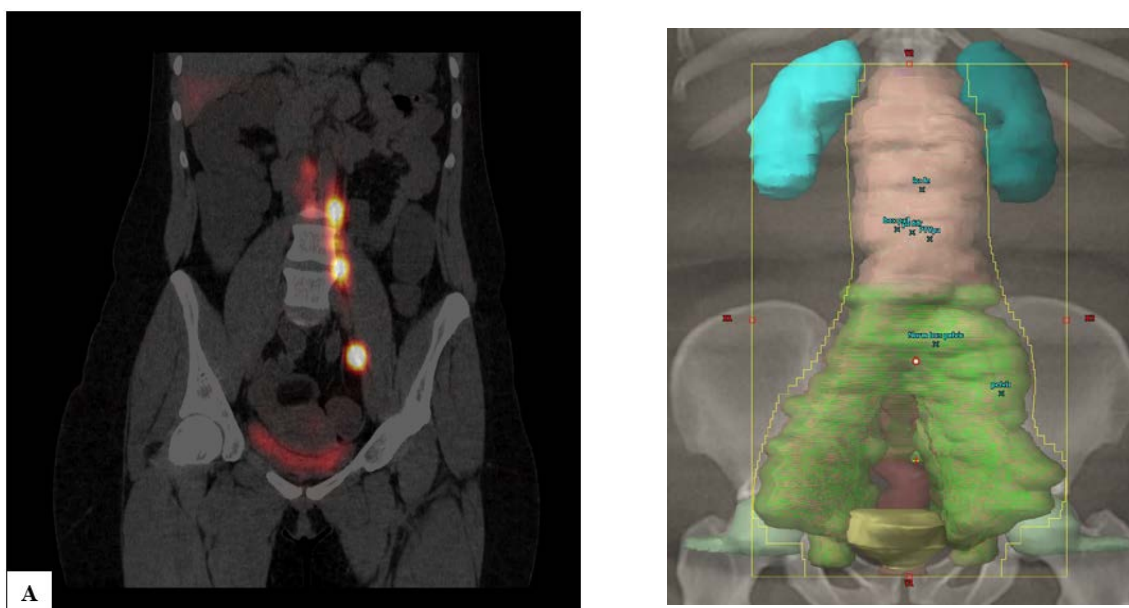


Рисунок 47. Способ планирования лучевой терапии больной РШМ



Рисунок 48. Скриншот экрана создания контуров

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных локализованным раком шейки матки (РШМ) статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ) является одним из наиболее важных прогностических факторов, который во многом определяет лечебную тактику (Новиков С.Н. и соавт., 2018). В частности, у больных раком шейки матки I-II стадиями радикальное хирургическое лечение рассматривается в качестве основного метода терапии, в то время как при более распространенном заболевании, в том числе и при поражении регионарных ЛУ на первый план выходит химиолучевая терапия (Базаева И.Я. и соавт., 2014). К сожалению, возможности инструментальных методов диагностики поражения лимфоузлов ограничены. Чувствительность рентгеновской компьютерной томографии (КТ), которая рассматривается в качестве стандартного метода стадирования больных РШМ, не превышает 60-80%. Несмотря на достигающую 90% высокую специфичность магнитно-резонансной томографии (МРТ), ее чувствительность при диагностике поражения тазовых лимфатических узлов оказалась ниже 50-70%. Достаточно осторожно оцениваются и возможности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ). По данным разных авторов чувствительность ПЭТ-КТ при выявлении регионарных метастазов рака шейки матки варьирует от 36% до 80%, а частота ложноотрицательных заключений при определении изменений в парааортальных ЛУ составляет 12-22%. В связи с этим, тазовая лимфодиссекция остается неотъемлемым компонентом хирургического лечения пациенток с ранними (I-II) стадиями РШМ. Вместе с тем известно, что у 85-96% этих больных метастазы в регионарных лимфатических узлах не определяются. В этом случае выполнение тазовой лимфодиссекции не изменяет эффективность терапии, но существенно повышает объем и травматичность хирургического вмешательства, и значительно увеличивает частоту осложнений лечения.

На протяжении нескольких последних десятилетий в клинической практике активно разрабатывалась концепция сигнальных лимфатических

узлов – первых ЛУ на пути лимфотока от опухоли в регионарный лимфатический бассейн. Было показано, что идентификация сигнальных ЛУ и их последующее морфологическое исследование обеспечивает высокую точность в предсказании статуса регионарных лимфатических узлов.

В настоящее время биопсия сигнальных ЛУ достаточно часто используется для стадирования опухолевого процесса у больных РШМ I-IIA стадий; представлен целый ряд клинических факторов, способных оказать существенное влияние на информативность биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных I-IIA стадиями рака шейки матки: технология процедуры и препарат, используемый для маркировки сигнальных ЛУ, размер первичной опухоли более 2 см или более 4 см, характер лимфотока от опухоли, определяемый при радионуклидной визуализации. К сожалению, в отечественной литературе имеются единичные работы, посвященные изучению возможностей биопсии сигнальных ЛУ у больных РШМ; остаются неизученными возможности использования единственного зарегистрированного в Российской Федерации радиоколлоидного препарата «^{99m}Tc-Технефит» для маркировки сигнальных лимфатических узлов и выполнения их последующей биопсии. Не изучено влияние различных клинических факторов на информативность биопсии сигнальных ЛУ с препаратом «^{99m}Tc-Технефит» у больных раком шейки матки I-IIA стадии.

При увеличении степени распространенности процесса, при IB2, IIB-IIIВ стадиях РШМ, химиолучевое лечение рассматривается в качестве стандартной противоопухолевой терапии. При этом надо заметить, что, развитие методов дистанционной лучевой терапии (IMRT и ViMat) и совершенствование технологий брахитерапии значительно расширили возможности радикального лечения этой категории больных. Можно предположить, что использование персонифицированного подхода к выбору оптимального объема облучения у женщин, страдающих раком шейки матки,

позволит оптимизировать соотношения противоопухолевой эффективности лучевой терапии и ее безопасности.

Целью исследования стало изучение возможности использования радионуклидной визуализации путей лимфотока от первичной опухоли для оптимизации формирования радиационных полей при проведении лучевого лечения больных раком шейки матки

Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова - номер протокола 32/246 от 29.11.2017. Набор больных выполнялся с сентября 2017 г. по август 2019 г. В анализируемую группу включены 55 женщин с морфологически верифицированным раком шейки матки I-IIА стадий в возрасте от 26 до 71 лет (средний возраст – 42,6 года, медиана – 41 год). У 40 (73%) пациенток был выявлен плоскоклеточный рак шейки матки, в 11 (20%) наблюдениях определялась аденокарцинома, по 2 (3,6%) случая диагностированы светлоклеточный и недифференцированный рак.

Клиническое стадирование процесса осуществлялось в соответствии с классификацией Международной Федерации Акушеров и Гинекологов (FIGO, 2009) и классификацией злокачественных опухолей TNM (7-й пересмотр, 2009г.). Клиническая стадия заболевания устанавливалась после завершения стандартного протокола обследования, который включал в себя клинический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, рентгеновскую компьютерную томографию грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию органов малого таза с внутривенным контрастированием и, в отдельных случаях, совмещенную позитронно-эмиссионную томографию-рентгеновскую компьютерную томографию с 18ФДГ. У 8 (14,5%) женщин определялась IA, у 35 (63,6%) – IB1, у одной (1,8%) – IB2, в оставшихся 11 (20%) наблюдениях диагностирована IIА стадия рака шейки матки.

Распределение больных в соответствии с размером первичной опухоли имело следующий характер: у 12 (21,8%) пациенток опухоль шейки матки

превышала 4,0 см в наибольшем измерении, у 18 (32,7%) – ее размер находился в промежутке от 2,0 см до 4,0 см, в оставшихся 27 (45,5%) наблюдениях размер опухоли был менее 2,0 см.

Противопоказанием к включению в исследование являлось наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов по данным клинического и инструментального (КТ, МРТ, УЗИ) обследования парааортальной области и малого таза.

Для предоперационной маркировки сигнальных лимфатических узлов, их визуализации с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в сочетании с рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) и последующей идентификации во время хирургического вмешательства использовался отечественный коллоидный радиофармапрепарат (РФП) ^{99m}Tc -Технефит («Диамед», Россия) с диаметром частиц от 80 до 1000 нм., который перед введением калибровали с помощью нанофильтра с диаметром пор до 200 нм. Введение РФП выполнялось под визуальным контролем перитуморально в 4 точки условного циферблата (на 12, 15, 18 и 21 часов) за 12-18 часов до выполнения хирургического вмешательства. Суммарная вводимая активность ^{99m}Tc -Технефита составляла 200-300 МБк в объеме 0,4-1,0 мл. Лучевая нагрузка на пациента была значительно ниже допустимых значений: эффективная поглощенная доза не превышала 2-2,6 мкрЗв/Бк. Нагрузка на хирургический персонал была также существенно ниже допустимых значений и составила менее 1 мкрЗв на одно оперативное вмешательство.

Радионуклидную визуализацию сигнальных лимфатических узлов проводили на однофотонном-эмиссионном компьютерном томографе «Symbia T16» (Siemens, Германия). Использовали низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения (LEHR). Томографию осуществляли в положении пациентки на спине. Сбор информации начинали через 2-4 часа после инъекции РФП. Верхнюю границу поля сканирования располагали на уровне 2 или 3 поясничного позвонка (L2-L3), нижнюю – на уровне

тазобедренных суставов. На первом этапе проводили ОФЭКТ с использованием следующих параметров сканирования: матрица 128x128, шаг сканирования 3 градуса, время экспозиции кадра 19 секунд, угол ротации для каждого детектора 180 градусов. После завершения ОФЭКТ (не изменяя положения пациента на столе) выполняли спиральную КТ – напряжение трубки 120 Кв, сила тока 80-100 mAs, время оборота трубки 0,5 секунд, время сканирования 15 секунд, шаг стола 1,0 мм, толщина слоя 5,0 мм с реконструкцией по 1,5 мм. Обработку и совмещение полученных данных осуществляли на рабочей станции «Syngo» (Siemens). Для скинтиграфических данных применяли итеративный метод реконструкции («iterations» – 8, «subsets» – 16) с обязательной коррекцией ослабления. КТ изображения малого таза получали с использованием фильтра В30 в мягкотканном окне. Общее время ОФЭКТ-КТ исследования составляло 20-25 минут. Полученные при томографии данные оценивали два специалиста высшей квалификационной категории с опытом работы более 10 лет – рентгенолог и радиолог. Согласно протоколу исследования все тазовые лимфатические узлы, накапливающие коллоидный РФП, рассматривались в качестве сигнальных. Анализировались количество всех визуализированных лимфатических узлов, накапливающих РФП, а также их топография согласно общепринятой анатомической классификации: внутренние и наружные подвздошные (отдельно отмечали запирающие лимфатические узлы), общие подвздошные, пресакральные и парааортальные.

Полученные данные о локализации всех ЛУ с накоплением РФП сравнивались с границами стандартных радиационных полей, используемых при ЛТ у больных РШМ: верхняя граница – уровень межпозвонкового диска L4-5; нижняя – дистальнее запирающих отверстий по краю седалищных костей; латеральная – на 2 см кнаружи от краев тазового кольца, исключая медиальные отделы головок бедренных костей; передняя – уровень симфиза, задняя граница – по тазовой поверхности крестца.

Характер лимфотока от опухоли оценивался как односторонний или двусторонний.

На следующий день после ОФЭКТ-КТ исследования через 18-24 часов после введения «^{99m}Tc-Технефита» всем 55 (100%) больным выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме экстрипации матки с придатками, удаление obturatorных (запирательных), наружных, внутренних и общих подвздошных лимфатических узлов. После завершения лимфодиссекции все удаленные ЛУ исследовались с помощью гамма-зонда «Gamma Finder» (W.O.M., Германия). Лимфатические узлы с активным накоплением ^{99m}Tc-Технефита, установленным при радиометрии аппаратом «Gamma Finder», рассматривались в качестве сигнальных ЛУ. Они помещались в отдельный контейнер и отправлялись для гистологического исследования. На первом этапе сигнальные ЛУ рассекались через центральную ось на две половины, затем выполнялась их фиксация в 10% нейтральном формалине (48 часов) с последующим изготовлением парафиновых блоков. Срезы толщиной от 3,0 до 4,0 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и подвергали световой микроскопии с использованием микроскопа «Olympus BX46» (Olympus, Япония). В случае если при морфологическом исследовании возникали подозрения на наличие микрометастазов в лимфатических узлах, срезы дополнительно окрашивались с помощью антител к цитокератину AE1/AE3. Не накапливающие радиоколлоид ЛУ помещались в другой контейнер и также направлялись для изучения по стандартному гистологическому протоколу.

ОФЭКТ-КТ исследование позволило выявить и установить топографию сигнальных лимфатических узлов у 51 (92,7%) больной, вошедшей в исследование. У 4 (7,3%) женщин сигнальные лимфатические узлы не определялись ни при ОФЭКТ-КТ исследовании, ни при использовании зонда «Gamma Finder». Во всех 4 (7,3%) случаях гистологическое исследование удаленных тазовых ЛУ не выявило признаков их метастатического поражения. Информативность биопсии сигнальных ЛУ

была изучена в группе, состоящей из 51 пациентки, т.е. в тех случаях, когда определялось накопление радиоколлоидов в сигнальных узлах.

При проведении ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальные лимфатические узлы в обеих половинах таза определялись у 31 (60,8%) из 51 обследованного больного, в 16 (31,4%) случаях сигнальные ЛУ локализовались только в одной половине таза. В 4 (7,8%) оставшихся наблюдениях было получено изображение наружных, внутренних и/или obturatorных лимфатических узлов, расположенных в одной половине таза, а общие подвздошные ЛУ определялись либо контрлатерально, либо с обеих сторон. Этому варианту распределения сигнальных лимфатических узлов нами было дано условное название лимфотока по типу «хоккейной клюшки».

Хирургическое вмешательство у женщин, вошедших в исследование, включало в себя экстрипацию матки с придатками и двустороннее удаление тазовых лимфатических узлов с окружающей клетчаткой от уровня бифуркации общих подвздошных сосудов до уровня расположения запирающего нерва (*n. obturatorius*) и огибающей вены (*v. circumflexa*): запирающих, наружных, внутренних и общих подвздошных лимфатических узлов. У всех женщин с сигнальными лимфатическими узлами, обнаруженными с помощью ОФЭКТ-КТ исследования, при интраоперационном поиске сигнальных ЛУ с помощью аппарата «Gamma Finder» удалось идентифицировать лимфатические узлы с активным накоплением радиоколлоидов. Все указанные лимфатические узлы отправлялись на гистологическое исследование. Метастатическое поражение сигнальных ЛУ было обнаружено у 2 (3,9%) больных, в обоих случаях это были единственные лимфатические узлы с метастатическими изменениями. Кроме того, у 4 (7,8%) пациенток после выполнения стандартной лимфодиссекции выявлены метастазы в лимфатических узлах, не накапливавших коллоидный РФП, при этом при морфологическом исследовании сигнальных ЛУ метастазы в них не определялись.

Нами выявлены различия частоты поражения регионарных лимфатических узлов у женщин с различными вариантами лимфотока от

опухоли шейки матки, установленными при ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных ЛУ. Достоверными они были при сравнении лимфотока монолатерального и по типу «хоккейной клюшки» ($p = 0,045$).

Наиболее высокий риск поражения регионарных лимфатических узлов отмечался у больных с лимфотоком по типу «хоккейной клюшки»: метастатическое поражение тазовых ЛУ было обнаружено у 2 (50%) из 4 женщин. У пациенток с монолатеральным типом лимфотока опухолевые изменения в регионарных узлах определялись у 2 (12,5%) из 16 больных. Напротив, у женщин с билатеральным расположением сигнальных ЛУ в проекции obturatorных, наружных, внутренних и/или общих подвздошных ЛУ метастазы в регионарных лимфатических узлах были установлены только в 2 (6,5%) из 31 случаев.

В общей группе больных раком шейки матки поражение регионарных ЛУ выявлено у 6 (11,8%) пациентов, при этом метастатические изменения в сигнальных ЛУ были обнаружены только в 2 (3,9%) случаях. Таким образом, ложноотрицательные заключения получены у 4 из 6 больных с поражением тазовых лимфатических узлов, т.е. в 66,7% случаев.

При анализе результатов биопсии сигнальных лимфатических узлов при различных вариантах лимфотока (по данным ОФЭКТ-КТ) установлено, что у пациенток с монолатеральным лимфотоком или топографией сигнальных ЛУ по типу «хоккейной клюшки» поражение регионарных ЛУ отмечалось у 4 (20%) из 20 больных. Однако, метастазы в сигнальных ЛУ у этих женщин не определялись ни в одном случае. Напротив, у пациенток с билатеральным лимфотоком поражение тазовых лимфатических узлов обнаружено только у 2 (6,5%) из 31 пациенток и в обоих случаях биопсия сигнальных ЛУ указывала на наличие метастатического поражения.

Опыт проспективных исследований и ретроспективного анализа клинических данных указывает на то, что у больных раком шейки матки информативность биопсии сигнальных ЛУ зависит не только от характера лимфотока, но и от размера первичной опухоли. В исследованной нами группе ни у одной женщины с диаметром опухоли более 4 см при

гистологическом исследовании удаленных тазовых лимфатических узлов не определялось их метастатическое поражение. Частота поражения тазовых ЛУ у пациенток с опухолью до 2 см (10,7%) и с размером опухоли от 2 см до 4 см (16,6%) существенно не отличалась.

Сравнить возможности биопсии сигнальных ЛУ в предсказании статуса регионарных ЛУ у больных с различным диаметром первичной опухоли не представлялось возможным.

При высокодифференцированных новообразованиях шейки матки метастазы в ЛУ таза не выявлялись. При умеренно дифференцированных новообразованиях поражение регионарных лимфатических узлов определялось у 4 (12,5%) из 32 больных, при этом только в 2 (50%) из 4 указанных случаев результаты биопсии сигнальных ЛУ указывали на наличие метастазов. При низкодифференцированном РШМ регионарные лимфатические узлы были вовлечены в опухолевый процесс у 1 (11,1%) из 9 обследованных женщин. К сожалению, результат биопсии сигнальных ЛУ в этом случае оказался ложноотрицательным.

В исследованной нами группе больных с визуализируемыми сигнальными ЛУ у 36 (70,6%) женщин был выявлен плоскоклеточный РШМ, у 11 (21,6%) – аденокарцинома, по 2 (3,9%) случая диагностированы светлоклеточный и недифференцированный рак. У больных с аденокарциномой шейки матки случаев поражения регионарных ЛУ не установлено. При плоскоклеточном РШМ регионарные узлы были вовлечены в опухолевый процесс у 4 (10%) больных, однако, метастатические изменения в сигнальных ЛУ определялись только в 2 (5%) наблюдениях. Кроме того, у одной женщины со светлоклеточным РШМ и одной с недифференцированной аденокарциномой выявлено поражение тазовых ЛУ, но в обоих случаях морфологическое исследование сигнальных ЛУ указывало на отсутствие метастатического поражения.

Таким образом, представленные результаты указывают на то, что у больных IAB-IIA стадиями РШМ гистологический тип и степень

дифференцировки опухолевого процесса не позволяют прогнозировать эффективность биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Кроме того, согласно полученным нами данным у больных раком шейки матки IAB-IIA стадиями в тех случаях, когда по данным ОФЭКТ-КТ определяется моносторонний лимфоток от опухоли, включая лимфоток по типу «хоккейной клюшки», результаты биопсии сигнальных ЛУ не позволяют точно предсказать статус регионарных ЛУ. Напротив, у женщин с билатеральным лимфотоком от опухоли шейки матки биопсия сигнальных ЛУ точно предсказывала статус регионарных ЛУ во всех случаях.

В исследуемой нами группе при ОФЭКТ-КТ лимфатические узлы с накоплением коллоидных РФП были выявлены у 51 (92,7%) из 55 больных. Всего было визуализировано и локализовано 261 лимфатический узел. Количество обнаруженных лимфатических узлов у каждой пациентки варьировало от 1 до 11. В среднем, у 1 больной РШМ определялось по 2 сигнальных ЛУ, медиана – 4.

У 15 (29,4%) женщин были визуализированы внутренние подвздошные, у 33 (64,7%) – наружные подвздошные, у 29 (56,9%) – общие подвздошные, у 18 (35,3%) – парааортальные и у 30 (58,8%) – запирающие лимфатические узлы. К парааортальным ЛУ относились все лимфатические узлы выше уровня бифуркации аорты.

Как уже указывалось выше односторонний лимфоток от опухоли установлен у 16 (31,4%), двусторонний - у 31 (60,8%) из 51.

По данным ОФЭКТ-КТ исследования наружные подвздошные лимфатические узлы были обнаружены у 33 (64,7%) обследованных женщин: в одной половине таза у 10 (30,3%), в обеих половинах таза у 23 (69,7%).

Локализация сигнальных ЛУ во внутренних подвздошных лимфатических узлах установлена в 15 (29,4%) случаях, причем, у 5 (33,3%) женщин они локализовались в одной, а у 10 (66,7%) – в обеих половинах таза.

У 30 (58,8%) обследованных больных сигнальные ЛУ определялись в обтураторной области: монолатерально – в 9 (20%) случаях, билатерально – в 21 (89%) наблюдениях.

У одной (1,9%) женщины выявлена пресакральная локализация сигнальных ЛУ.

Накопление РФП в парааортальных лимфатических узлах определялось у 18 (35,3%) женщин, и во всех случаях оно сочеталось с поглощением РФП в тазовых ЛУ (рис. 9). Это позволяет предположить, что узлы парааортальной области могут считаться лимфатическими узлами второго порядка.

У 31 больных с билатеральным лимфотоком определялось поглощение радиоколлоидов в 170 сигнальных лимфатических узлах. В среднем, у больной РШМ выявлялось по 5 сигнальных лимфатических узлов, медиана – 5. Сигнальные лимфатические узлы визуализировались в проекции внутренних подвздошных ЛУ в 10 (32,3%) случаях, наружных подвздошных – в 23 (74,2%), общих подвздошных – в 21 (67,7%), пресакральных – в 1 (3,2%), парааортальных – в 14 (45,2%) и запираетельных – в 21 (67,7%) наблюдениях.

У 7 (22,6%) больных определялся лимфоток одновременно в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы.

У 16 больных с монолатеральным лимфотоком поглощение радиоколлоидов выявлялось в 36 сигнальных лимфатических узлах. В среднем у больной РШМ с монолатеральным лимфотоком выявлялось по 2 сигнальных лимфатических узла, медиана – 1. При этом лимфоток во внутренние подвздошные лимфатические узлы отмечался у 3 больных (18,8%), в наружные – у 8 (50%), общие подвздошные у 4 (25%), запираетельные – у 7 (43,8%), парааортальные – у 3 (18,8%) женщин. Только у одной (6,3%) пациентки отмечался лимфоток в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы.

Лимфоток по типу «хоккейной клюшки» определялся у 4 пациенток. В этой группе было выявлено 9 лимфатических узлов с накоплением РФП, которые в количестве 2 (50%) наблюдений определялись во внутренних подвздошных ЛУ и в 2 (50%) случаях – в наружных подвздошных ЛУ; общие подвздошные лимфатические узлы были выявлены у 3 (75%) пациенток, парааортальные и запирательные – по одному (25%) случаю.

Сопоставление установленной локализации сигнальных лимфатических узлов с топографией стандартных радиационных полей показало, что все лимфатические узлы, за исключением парааортальных (35,3% наблюдений), находились внутри стандартного объема облучения. Вопрос о целесообразности проведения радиотерапии на область расположения парааортальных лимфатических узлов у больных РШМ, по-прежнему, остается без ответа. Представленные результаты позволяют предположить, что визуализация сигнальных ЛУ в парааортальной области может рассматриваться в качестве возможного «сигнала» о необходимости включения парааортальных ЛУ в клинический облучаемый объем. Напротив, при отсутствии скинтиграфических признаков лимфотока от опухолей шейки матки в парааортальные ЛУ облучения указанных регионов приведет только к увеличению токсичности лечения. Клиническое же значение профилактического облучения парааортальных ЛУ остается спорным. В проспективном рандомизированном исследовании RTOG было показано, что профилактическое облучение тазовых и парааортальных лимфатических узлов достоверно увеличивает показатели общей выживаемости и снижает частоту метастазирования процесса. В настоящее время рутинное профилактическое облучение парааортальных узлов у больных местнораспространенным РШМ не рекомендовано. Можно предположить, что у больных с высоким риском поражения парааортальных ЛУ, в частности, при выявлении метастатических изменений в тазовых ЛУ, профилактическое облучение парааортальной области может быть оправданным. Кроме того, высказываются предположения о том, что

определение индивидуальных путей лимфооттока от первичной опухоли шейки матки позволит более точно определить необходимый объем облучения регионарных лимфатических узлов.

Полученные нами данные у больных раком шейки матки IAB-IIA стадий указывают на низкую частоту локализации сигнальных лимфатических узлов в пресакральной области (всего один случай или 1,9%). Совокупность представленных данных позволяет усомниться в целесообразности рутинного включения пресакральных лимфатических узлов в клинический объем, формируемый для облучения ЛУ таза у больных. С другой стороны, визуализация сигнальных лимфатических узлов в пресакральной области должна рассматриваться как основание для включения их в облучаемый объем. Отсутствие в настоящем исследовании визуализированных паховых лимфатических узлов делает нецелесообразным коррекцию стандартных полей облучения с их расширением до паховых зон.

ВЫВОДЫ

1. ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки выявила вариабельность индивидуальных путей лимфотока. Частота накопления «^{99m}Tc-Технефита» в лимфатических узлах различных анатомических групп оказалась следующей: в наружных подвздошных – в 64,7%, внутренних подвздошных - в 29,4%, запирательных - в 58,8%, пресакральных – в 1,9%, общих подвздошных – в 56,9% случаях. Поглощение радиоколлоидов в парааортальных лимфатических узлах определялось у 35,3% женщин, и во всех случаях оно сочеталось с накоплением радиофармпрепарата в тазовых лимфатических узлах.
2. Низкая частота ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов в пресакральной области ставит под сомнение необходимость обязательного облучения пресакральных лимфатических узлов у всех больных раком шейки матки.
3. ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов с отечественным радиоколлоидным препаратом «^{99m}Tc-Технефит» у больных раком шейки матки указывает на их двустороннюю локализацию в 60,8% и на их локализацию в одной половине таза – в 28,2% случаев.
4. У больных раком шейки матки I-IIА стадии с моностеральной локализацией сигнальных лимфатических узлов или их локализацией по типу «хоккейной клюшки» определяется высокий риск поражения регионарных лимфатических узлов (20%), который достоверно превышает вероятность выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах (6,4%) при наличии билатерального лимфотока.
5. При локализации сигнальных лимфатических узлов только в одной половине таза высокая частота метастатических изменений в лимфатических узлах, не поглощающих радиоколлоиды, делает не

целесообразным использование ОФЭКТ-КТ для формирования индивидуальных полей облучения.

6. При билатеральной визуализации сигнальных лимфатических узлов топография пораженных лимфатических узлов соответствует индивидуальным путям лимфотока во всех случаях, поэтому данные ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов могут быть использованы для формирования индивидуального объема облучения регионарных лимфатических узлов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Отечественный коллоидный радиофармпрепарат «Технефит», меченный ^{99m}Tc , может быть рекомендован для маркировки сигнальных лимфатических узлов и определения индивидуальных путей лимфотока у больных раком шейки I-IIА стадии

2. Радионуклидная визуализация является обязательным этапом биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком шейки матки I-IIА стадии. Причем, у пациенток с локализацией сигнальных лимфатических узлов в обеих половинах таза биопсия сигнальных лимфоузлов характеризуется высокой информативностью и может быть рекомендована к применению в клинической практике. Напротив, при моностеральном варианте лимфотока биопсия сигнальных лимфоузлов имеет низкую чувствительность и не может использоваться для предсказания статуса регионарных лимфатических узлов.

3. У больных раком шейки матки ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов может быть рекомендована для определения индивидуальной топографии полей облучения. В случае обнаружения сигнальных лимфатических узлов в пресакральной и/или парааортальной зоне решается вопрос о расширении индивидуальных радиационных полей с захватом лимфоколлекторов этих областей.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ

В ходе анализа результатов выполненной нами предоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных РШМ на гибридном аппарате ОФЭКТ-КТ было доказана возможность получения детальной информации об индивидуальной анатомо-топографической локализации сигнальных лимфатических узлов,

включая расположение последних относительно границ стандартно используемых, на сегодняшний день, радиационных полей. Сочетание полученных на ОФЭКТ-КТ результатов о топографии сигнальных лимфоузлов с данными проведенного морфологического исследования последних - подтверждение наличия/отсутствия их метастатического поражения, имеет перспективное значение для осуществления в будущем персонифицированного подхода при планировании лучевой терапии этой категории больных.

СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ

БТВМД – брахитерапия источниками высокой мощности дозы

БТНМБ – брахитерапия источниками низкой мощности дозы

Гр – Грэй

ИО – истинно отрицательный (результат)

ИП – истинно положительный (результат)

КТ – компьютерная томограмма

ЛО – ложноотрицательный (результат)

ЛП – ложноположительный (результат)

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатический узел

МБк – мегабеккерель

Ме – медиана

МРТ – магнитно-резонансная томография

МэВ – мегаэлектронвольт

ОФЭКТ-КТ – однофотонно-эмиссионная компьютерная томография в сочетании с рентгеновской компьютерной томографией

ПА – парааортальные лимфатические узлы

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

РФП – радиофармпрепарат

РШМ – рак шейки матки

СЛУ – сигнальный лимфатический узел

УЗИ – ультразвуковое исследование

2D – 2-dimensional – 2 измерения

3D – 3-dimensional – 3 измерения

^{99m}Tc – изотоп изотопа технеций-99

AUC – area under curve – площадь под кривой

BPLND – bilateral pelvic lymph node dissection – билатеральная тазовая лимфодиссекцией

BSLNB – bilateral sentinel lymph node biopsy – билатеральная биопсия сигнальных лимфатических узлов

CI – confidence interval – доверительный интервал

CTV - clinical target volume – клинический объем мишени

EMBRACE (image guided intensity modulated external beam radiochemotherapy and LEHR – Low Energy High Resolution – низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения

EORTC – The European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Европейская организация по исследованию и лечению рака

GTV - gross tumor volume – большой опухолевый объем

IMRT – intensity-modulated radiotherapy – модулированная по интенсивности лучевая терапия

MRI based adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer – модулированная по интенсивности дистанционная лучевая терапия и адаптивная брахитерапия на основе МРТ при локальнораспространенном раке шейки матки

LR- – likelihood ratio – отношение правдоподобий для «негативов»

LR+ – likelihood ratio + – отношение правдоподобий для «позитивов»

OR – odd ratio – отношение шансов

PRV - planning organ at risk volume – планируемый объем облучения с учетом толерантности окружающих нормальных тканей

PTV - planning target volume – планируемый объем мишени

ROC – Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приемника

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group – радиационная терапевтическая онкологическая группа

SENTICOL ([Sentin]el lymph node [col]i – сигнальные лимфатические узлы шейки матки)

TNM – Tumor, Node, Metastases – Международная классификация стадий злокачественных новообразований

ViMat – volumetric modulated arc therapy – мощностно–модулированная или арк-терапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ГОСТ Р 7.0.11–2011. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила : введен впервые : дата введения 2012-01-09. Москва : Стандартинформ, 2012. - 28 с. – Текст : непосредственный
2. Лучевая терапия рака шейки матки // С. Н. Новиков. – Текст : непосредственный // Новиков, С. Н. Рак шейки матки : монография / С. Н. Новиков под ред. И. В. Берлева, А. Ф. Урманчеевой. - Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2018. – 437 с. - С. 17/437.
3. Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки / А. Л. Чернышова, Л. Ф. Коломиец, И. Г. Синилкин, В. И. Чернов [и др.]. - Текст : непосредственный // Злокачественные опухоли. - 2015. - № 2. - С. 64-70.
4. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов) / А. Л. Чернышова, Л. Ф. Коломиец, И. Г. Синилкин, В. И. Чернов [и др.]. - Текст : непосредственный // Вопросы онкологии. - 2016. – Т. 62. - № 6. - С. 807-811.
5. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки / И. Я. Базаева, В. А. Горбунова, С. В. Хохлова, С. В. Лимарева [и др.] - Текст : непосредственный // Вопросы онкологии. - 2014. - Т. 60. - № 3. - С. 280-287.
6. "Triple injection" lymphatic mapping technique to determine if parametrial nodes are the true sentinel lymph nodes in women with cervical cancer / M. Frumovitz, E. D. Euscher, M. T. Deavers, P. T. Soliman et al. // Gynecol. Oncol. - 2012. - Vol. 127 (3). - P. 467-471.
7. ¹⁸F-FDG PET-CT can predict nodal metastases but not recurrence in early stage uterine cervical cancer / C. Crivellaro, M. Signorelli, L. Guerra, E. De Ponti et al. // Gynecol. Oncol. - 2012. - Vol. 127. - P. 131-135.

8. ^{99m}Tc SPECT-CT versus planar lymphoscintigraphy for preoperative sentinel lymph node detection in cervical cancer: a systematic review and metaanalysis / J. P. Hoogendam, W. B. Veldhuis, M. G. Hobbelenk, R. H. Verheijen et al. // *J. Nucl. Med.* - 2015. - Vol. 56 (5). - P. 675-680.
9. ^{99m}Tc -nanocolloid SPECT-MRI fusion for the selective assessment of non-enlarged sentinel lymph nodes in patients with early stage cervical cancer / J. P. Hoogendam, R. P. Zweemer, M. G. Hobbelenk, M. A. van den Bosch et al. // *J. Nucl. Med.* - 2016. - Vol. 57 (4). - P. 551-556.
10. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged locoregionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment / K. Narayan, R. J. Hicks, T. Jobling, D. Bernshaw et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2001. - Vol. 11. - P. 263-271.
11. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study / M. Rotman, A. Sedlis, M. R. Piedmonte, B. Bundy, S. S. Lentz et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2006. - Vol. 65 (1). - P. 169-176.
12. A prospective single-center study of sentinel lymph node detection in cervical carcinoma: is there a place in clinical practice? / O. Devaja, G. Mehra, M. Coutts, S. A. Montalto et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2012. - Vol. 22 (6). - P. 1044-1049.
13. Accuracy of computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of lymph node involvement in cervix carcinoma / M. Bellomi, G. Bonomo, F. Landoni, G. Villa et al. // *Eur. Radiol.* - 2005. - Vol. 15. - P. 2469-2474.
14. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer / K. Kitajima, K. Murakami, E. Yamasaki, Y. Kaji et al. // *Eur. Radiol.* - 2009. - Vol. 19. - P. 1529-1536.

15. Acharya, B. C. Sentinel lymph node detection in patients with early cervical cancer / B. C. Acharya, L. Jihong // JNMA. J. Nepal. Med. Assoc. - 2009. - Vol. 48 (176). - P. 287-291.
16. Added-value of SPECT/CT to lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in gynaecological cancers / T. Z. Belhocine, M. Prefontaine, D. Lanvin, M. Bertrand et al. // Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2013. - Vol. 3 (2). - P. 182-193.
17. Ahmed, R. S. IMRT dose escalation for positive para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer while reducing dose to bone marrow and other organs at risk / R. S. Ahmed, R. Y. Kim, J. Duan // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2004. - Vol. 60. - P. 505-512.
18. Angioli, R. Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: A critical point of view / R. Angioli, I. Palaia, C. Cipriani // Gynecol. Oncol. - 2005. - Vol. 96. - P. 504-509.
19. Ansari, M. Sentinel node biopsy in endometrial cancer: systematic review and meta-analysis of the literature / M. Ansari, M. A. Rad, M. Hassanzadeh // Eur. J. Gynaecol. Oncol. - 2013. - Vol. 34. - P. 387-401.
20. Application of carbon nanoparticles in the laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer / K. J. Liu, X. W. Lv, Q. Liu, N. N. Han et al. // Zhongguo. Yi. Xue. Ke. Xue. Yuan. Xue. Bao. - 2013. - Vol. 35 (2). - P. 150-154.
21. Ballinger, J. R. Effect of increased $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Tc}$ ratios on count rates in sentinel node procedures: a randomised study / J. R. Ballinger // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2004. - Vol. 31 (2). - P. 306.
22. Barranger, E. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma / E. Barranger, D. Grahek, A. Cortez // Cancer. - 2003. - Vol. 97. - P. 3003-3009.
23. Basta, A. An open letter to all Polish Scientific Societies, government, and non-government organizations about a nationwide program

- for cervical cancer prevention / A. Basta, J. Madej // *Ginekol. Pol.* - 2005. - Vol. 76 (7). - P. 509-516.
24. Bats, A. S. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study / A. S. Bats, P. Mathevet, A. Buenerd // *Ann. Surg. Oncol.* - 2013. - Vol. 20. - P. 413-422.
25. Biewenga, P. Prognostic model for survival in patients with early stage cervical cancer / P. Biewenga, J. van der Velden, B. W. Mol // *Cancer.* - 2011. - Vol. 117. - P. 768-776
26. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis / D. Cibula, N. R. Abu-Rustum, L. Dusek, J. Slama et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2012. - Vol. 127 (3). - P. 462-466.
27. Buist, M. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer / M. Buist, R. Pijpers, A. van Lingen A // *Gynecol. Oncol.* - 2003. - Vol. 90. - P. 290-296.
28. Burke, T. W. Treatment options in stage IB cervical cancer: radical hysterectomy and radiotherapy / T. W. Burke // *Semin. Radiat. Oncol.* - 1994. - Vol. 4. - P. 34-40.
29. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer? / H. H. Chung, S. B. Kang, J. Y. Cho, J. W. Kim et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* - 2007. - Vol. 37. - P. 370-375.
30. Change in clinical management of sentinel lymph node location in early stage cervical cancer: the role of SPECT-CT / B. Díaz-Feijoo, M. A. Pérez-Benavente, S. Cabrera-Diaz, A. Gil-Moreno et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2011. - Vol. 120 (3). - P. 353-357.
31. Chen, C. C. Definitive intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for patients with locally advanced cervical cancer

- / C. C. Chen, J. C. Lin, J. S. Jan // *Gynecol. Oncol.* - 2011. - Vol. 122. - P. 9-13.
32. Clinical application of sentinel lymph node detection to early stage cervical cancer / W. J. Zhang, R. Zheng, L. Y. Wu, X. G. Li et al. // *Ai Zheng.* - 2006. - Vol. 25. - P. 224-228.
33. Clinical feasibility and diagnostic accuracy of detecting micrometastatic lymph node disease in sentinel and non-sentinel lymph nodes in cervical cancer: outcomes and implications / M. Sniadecki, S. Sawicki, S. Wojtylak, M. Liro et al. // *Ginekol. Pol.* - 2014. - Vol. 85. - P. 10-13.
34. Clinical significance of sentinel lymph nodes detection in patients with early stage cervical cancer / X. G. Sheng, D. P. Li, N. F. Liu, Q. S. Li et al. // *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* - 2004. - Vol. 39 (1). - P. 10-13.
35. Clinical value of preoperative lymphoscintigraphy in patients with early cervical cancer considered for intraoperative lymphatic mapping / S. Fotiou, P. Zarganis, G. Vorgias, E. Trivizaki et al. // *Anticancer Res.* - 2010. - Vol. 30 (1). - P. 183-188.
36. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer / J. How, W. H. Gotlieb, J. Z. Press, J. Abitbol et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2015. - Vol. 137 (3). - P. 436-442.
37. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma / W. T. Yang, W. W. Lam, M. Y. Yu, T. H. Cheung et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2000. - Vol. 175. - P. 759-766.
38. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study / H. J. Choi, J. W. Roh, S. S. Seo, S. Lee et al. // *Cancer.* - 2006. - Vol. 106. - P. 914-922.

39. Contribution of whole-body ^{18}F -FDG PET imaging in the management of cervical cancer / T. Belhocine, A. Thille, V. Fridman, A. Albert et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2002. - Vol. 87. - P. 90-97.
40. Creasman, W. T. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? / W. T. Creasman, M. F. Kohler // *Gynecol. Oncol.* - 2004. - Vol. 92. - P. 525-529
41. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer / L. Rob, H. Robova, M. J. Halaska, M. Hruda, P. Skapa // *Expert Rev. Anticancer Ther.* - 2013. - Vol. 13 (7). - P. 861-870.
42. Dargent, D. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer: Technique—Preliminary results and future developments / D. Dargent, R. Enria // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* - 2003. - Vol. 48. - P. 305-310.
43. Dargent, D. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer / D. Dargent, X. Martin, P. Mathevet // *Gynecol. Oncol.* - 2000. - Vol. 79 (3). - P. 411-415.
44. Delayed ^{18}F -FDG PET for detection of paraaortic lymph node metastases in cervical cancer patients / S. Y. Ma, L. C. See, C. H. Lai, H. H. Chou et al. // *J. Nucl. Med.* - 2003. - Vol. 44. - p. 1775-1783.
45. Detecting para-aortic lymph nodal metastasis by positron emission tomography of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings / L. S. Yeh, Y. C. Hung, Y. Y. Shen, C. H. Kao et al. // *Oncol. Rep.* - 2002. - Vol. 9. - P. 1289-1292.
46. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T / G. Lin, K. C. Ho, J. J. Wang, K. K. Ng et al. // *J. Magn. Reson. Imaging.* - 2008. - Vol. 28. - P. 128-135.
47. Detection of sentinel lymph nodes in patients with early stage cervical cancer / S. J. Seong, H. Park, K. M. Yang, T. J. Kim et al. // *J. Korean. Med. Sci.* - 2007. - Vol. 22 (1). - P. 105-109.

48. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies / M. L. Echt, M. A. Finan, M. S. Hoffman, R. C. Kline et al. // *South. Med. J.* - 1999. - Vol. 92 (2). - P. 204-208.
49. Diagnosis of lymph node metastasis in uterine cervical cancer: usefulness of computer-aided diagnosis with comprehensive evaluation of MR images and clinical findings / M. H. Kim, J. K. Kim, Y. Lee, B. W. Park et al. // *Acta. Radiol.* - 2011. - Vol. 52. - P. 1175-1183.
50. Diagnostic accuracy of tests for lymph nodes status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis / T. J. Selman, C. Mann, J. Zamora, T. L. Appleyard et al. // *CMAJ.* - 2008. - Vol. 178. - P. 855-862.
51. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis / H. J. Choi, W. Ju, S. K. Myung, Y. Kim // *Cancer Sci.* - 2010. - Vol. 101. - P. 1471-1479.
52. Does para-aortic irradiation reduce the risk of distant metastasis in advanced cervical cancer? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / L. G. Sapienza, M. J. L. Gomes, V. F. Calsavara, M. M. Leitao et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2017. - Vol. 144 (2). - P. 312-317.
53. Dos Reis, R. Sentinel lymph node identification in patients with stage IB1 invasive cervical carcinoma / R. Dos Reis, E. B. Tavares, B. Amaral // *Curr. Cancer Ther. Rev.* - 2007. - Vol. 3. - P. 209-214.
54. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 476 cases / P. Elliott, M. Coppleson, P. Russell, P. Liouros et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2000. - Vol. 10 (1). - P. 42-52.
55. Early-stage cervical adenocarcinoma treated by surgical intent: the role of paraaortic lymph node dissection / J. S. Lea, E. E. Sheets, L. R. Duska, D. Miller et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2002. - Vol. 84 (2). - P. 285-288.

56. El-Ghobashy, A.E. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: techniques and clinical applications / A. E. El-Ghobashy, S. A. Saidi // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2009. - Vol. 35. - P. 675-685.
57. Feasibility and performance of lymphoscintigraphy in sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: results of the prospective multicenter SENTICOL study / A. S. Bats, A. Frati, M. Froissart, I. Orliaguet et al. // *Ann. Nucl. Med.* - 2015. - Vol. 29 (1). - P. 63-70.
58. Feasibility of intraoperative navigation to the sentinel node in the groin using preoperatively acquired single photon emission computerized tomography data: transferring functional imaging to the operating room / O. R. Brouwer, N. S. van den Berg, H. M. Mathéron, T. Wendler et al. // *J. Urol.* - 2014. - Vol. 192 (6). - P. 1810-1816.
59. Fregani, J. Assessment of pelvic lymph node micrometastatic disease in stages IB and IIA of carcinoma of the uterine cervix / J. Fregani, M. Latorre, P. Novik // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* - 2006. - Vol. 16. - P. 1188-1194.
60. Frumovitz, M. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer / M. Frumovitz, P. T. Ramirez, C. F. Levenback // *Gynecol. Oncol.* - 2008. - Vol. 110. - P. 17-20.
61. German Association of Gynecologic Oncologists (AGO). Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer / S. Marnitz, C. Köhler, S. Bongardt, U. Braig et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2006. - Vol. 103. - P. 35-44.
62. Giammarile , F. Uncommon applications of sentinel lymph node mapping: urogenital cancers / F. Giammarile , S. Vidal-Sicart, R. A. Valdés Olmos // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* - 2014. - Vol. 58 (2). - P. 161-179.
63. Gil-Moreno, A. Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel node identification in patients with early invasive

- cervical cancer / A. Gil-Moreno, B. Diaz-Feijoo, I. Roca // *Gynecol. Oncol.* - 2005. - Vol. 96. - P. 187-193.
64. Gray, R.J. Injection of ^{99m}Tc-labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation / R. J. Gray, B. A. Pockaj, M. C. Roarke // *Am. J. Surg.* - 2004. - Vol. 188. - P. 685-689.
65. Hauspy, J. Sentinel node metastasis in the groin detected by technetium-labeled nannocolloid in a patient with cervical cancer / J. Hauspy, L. Verkinderen, C. De Pooter // *Gynecol. Oncol.* - 2002. - Vol. 86. - P. 358-360.
66. HPV status in sentinel nodes might be a prognostic factor in cervical cancer / Y. S. Lee, C. C. Rhim, H. N. Lee, K. H. Lee et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2007. - Vol. 105 (2). - P. 351-357.
67. Hybrid imaging by SPECT-CT for sentinel lymph node detection in patients with cancer of the uterine cervix / A. Martínez, S. Zerdoud, E. Mery, E. Bouissou et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2010. - Vol. 119. - P. 431-435.
68. Integrated PET-CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings / Y. Yildirim, S. Sehirali, M. E. Avci, C. Yilmaz et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2008. - Vol. 108. - P. 154-159.
69. Integrated PET-MRI for whole-body staging of patients with primary cervical cancer: preliminary results / J. Grueneisen, B. M. Schaarschmidt, M. Heubner, B. Aktas et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* - 2015. - Vol. 42. - P. 1814-1824.
70. Integration of hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the preoperative assessment of sentinel node in patients with cervical and endometrial cancer: our experience and literature review / A. Buda, F. Elisei, M. Arosio, C. Dolci et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2012. - Vol. 22 (5). - P. 830-835.

71. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: A pilot study / J. D. O'Boyle, R. L. Coleman, S. G. Bernstein, S. Lifshitz et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2000. - Vol. 79 (2). - P. 238-243.
72. Intraoperative multispectral fluorescence imaging for the detection of the sentinel lymph node in cervical cancer: a novel concept / L. M. Crane, G. Themelis, R. G. Pleijhuis, N. J. Harlaar et al. // *Mol. Imaging Biol.* - 2011. - Vol. 13 (5). - P. 1043-1049.
73. Intraoperative sentinel node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study / P. A. van Dam, J. Hauspy, T. Vanderheyden, H. Sonnemans et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2003. - Vol. 13. - P. 182-186.
74. Is extended-field concurrent chemoradiation an option for radiologic negative paraaortic lymph node, locally advanced cervical cancer? / M. A. Asiri, M. A. Tunio, R. Mohamed, Y. Bayoumi et al. // *Cancer Manag. Res.* - 2014. - Vol. 6. - P. 339-348.
75. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group / C. Haie, M. H. Pejovic, A. Gerbault, J. C. Horiot et al. // *Radiother. Oncol.* - 1988. - Vol. 11 (2). - P. 101-112.
76. Jung, J. Definitive extended-field intensity-modulated radiotherapy with chemotherapy for cervical cancer with para-aortic nodal metastasis / J. Jung, G. Park, Y. S. Kim // *Anticancer Res.* - 2014. - Vol. 34 (8). - P. 4361-4366.
77. Kavanagh, B. D. Clinical application of intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cervical cancer / B. D. Kavanagh, T. E. Schefter, Q. Wu // *Semin. Radiat. Oncol.* - 2002. - Vol. 12. - P. 260-271.
78. Keidar, Z. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications / Z. Keidar, O. Israel, Y. Krausz // *Semin. Nucl. Med.* - 2003. - Vol. 33. - P. 205-218.

79. Kim, Y.S. High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes / Y. S. Kim, J. H. Kim, S. D. Ahn // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2009. - Vol. 74. - P. 1522-1528.
80. Kraft, O. Detection of sentinel lymph nodes in gynecologic tumours by planar scintigraphy and SPECT-CT / O. Kraft, M. D. Havel // *Mol. Imaging Radionucl. Ther.* - 2012. - Vol. 21 (2). - P. 47-55.
81. Lambaudie, E. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: Prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid / E. Lambaudie, P. Collinet, F. Narducci // *Gynecol. Oncol.* - 2003. - Vol. 89. - P. 84-87.
82. Lantzsch, T. Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series / T. Lantzsch, M. Wolters, J. Grimm // *Br. J. Cancer.* - 2001. - Vol. 85. - P. 791-794.
83. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer / Z. Holub, A. Jabor, J. Lukac, L. Kliment // *Med. Sci. Monit.* - 2004. - Vol. 10 (10). - P. 587-591.
84. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection / E. Lambaudie, P. Collinet, F. Narducci, Y. Sonoda et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2003. - Vol. 89 (1). - P. 84-87.
85. Laparoscopic radical hysterectomy with lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early cervical cancer / A. Maffuz, F. Quijano, D. López, D. Hernández-Ramírez // *Ginecol. Obstet. Mex.* - 2010. - Vol. 78 (7). - P. 345-351.
86. Laparoscopic sentinel lymph node mapping for cervix cancer--a detailed evaluation and time analysis / D. M. Kushner, J. P. Connor, M. A. Wilson, G. R. Hafez et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2007. - Vol. 106 (3). - P. 507-512.

87. Lecuru, F. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study / F. Lecuru, P. Mathevet, D. Querleu // *J. Clin. Oncol.* - 2011. - Vol. 29. - P. 1686-1691.
88. Lennox, G. K. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? / G. K. Lennox, A. Covens // *Gynecol. Oncol.* - 2017. - Vol. 144 (1). - P. 16-20.
89. Lennox, G.K. Management of early stage cervical cancer: when is non-randomized data good enough? / G. K. Lennox, A. Covens // *Gynecol. Oncol.* - 2017. - Vol. 46 (1). - P. 1-2.
90. Levenback, C. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy / C. Levenback, R. L. Coleman, T. Burke // *J. Clin. Oncol.* - 2002. - Vol. 20. - P. 688-693.
91. Limits of day-before lymphoscintigraphy to localize sentinel nodes in women with cervical cancer / A. S. Bats, V. Lavoué, R. Rouzier, C. Coutant et al. // *Ann. Surg. Oncol.* - 2008. - Vol. 15 (8). - P. 2173-2179.
92. Liu, B. Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies / B. Liu, S. Gao, S. Li // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2017. - Vol. 82(3). - P. 209-222.
93. Location of Sentinel Lymph Node in Cervical Carcinoma and Factors Associated With Unilateral Detection / R. Wuntakal, A. J. Papadopoulos, S. A. Montalto, M. Perovic, M. Coutts et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2015. - Vol. 25 (9). - P. 1663-1668.
94. Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical

- hysterectomy / H. H. Chou, T. C. Chang, T. C. Yen, K. K. Ng et al. // *J. Clin. Oncol.* - 2006. - Vol. 24 (1). - P. 123-128.
95. Low-dose, prophylactic, extended-field, intensity-modulated radiotherapy plus concurrent weekly cisplatin for patients with stage IB2-IIIB cervical cancer, positive pelvic lymph nodes, and negative para-aortic lymph nodes / J. A. Liang, S. W. Chen, Y. C. Hung, L. S. Yeh et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2014. - Vol. 24 (5). - P. 901-907.
96. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: a 2-year experience / A. B. Di Stefano, G. Acquaviva, G. Garozzo, M. Barbic et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2005. - Vol. 99 (3). - P. 671-679.
97. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET-CT / S. Sironi, A. Buda, M. Picchio, P. Perego et al. // *Radiology.* - 2006. - Vol. 238. - P. 272-279.
98. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature / M. Hassanzade, M. Attaran, G. Treglia, Z. Yousefi, R. Sadeghi // *Gynecol. Oncol.* - 2013. - Vol. 130. - P. 237-245.
99. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT-CT system / E. Even-Sapir, H. Lerman, G. Lievshitz, A. Khafif et al. // *J. Nucl. Med.* - 2003. - Vol. 44. - P. 1413-1420.
100. Malur, S. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer / S. Malur, N. Krause, C. Kohler // *Gynecol. Oncol.* - 2001. - Vol. 80. - P. 254-257.
101. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer / T. Yamashita, H. Katayama, Y. Kato, K. Nishiwaki et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2009. - Vol. 19 (6). - P. 1113-1118.
102. Mapping the extent of disease by multislice computed tomography, magnetic resonance imaging and sentinel node evaluation in stage I and II

- cervical carcinoma / S. Rajaram, H. Sharma, S. K. Bhargava, R. P. Tripathi et al. // *J. Cancer Res. Ther.* - 2010. - Vol. 6 (3). - P. 267-271.
103. Marchiolè, P. Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma / P. Marchiolè, A. Buénerd, Y. // *Cancer.* - 2004. - Vol. 100. - P 2154-2159.
104. Marnitz, S. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer / S. Marnitz, C. Köhler, S. Bongardt // *Gynecol. Oncol.* - 2006. - Vol. 103. - P. 35-44.
105. Martinez-Palones, J. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection / J. Martinez-Palones, A. Gil-Moreno, M. Pérez-Benavente // *Gynecol. Oncol.* - 2004. - Vol. 92. - P. 845-850.
106. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET / M. J. Reinhardt, C. Ehrhrit-Braun, D. Vogelgesang, C Ihling, et al. // *Radiology.* - 2001. - Vol. 218. - P. 776-782.
107. Michel, R. Radiation safety precautions for sentinel lymph node procedures / R. Michel, C. Hofer // *Health Phys.* - 2004. - Vol. 86. - P. 35-37.
108. Micrometastases detected by cytokeratin 19 expression in sentinel lymph nodes of patients with early-stage cervical cancer / H. Y. Wang, J. M. Sun, H. F. Lu, D. R. Shi et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2006. - Vol. 16 (2). - P. 643-648.
109. MRI for pretreatment lymph node staging in uterine cervical cancer / H. J. Choi, S. H. Kim, S. S. Seo, S. Kang et al. // *AJR. Am. J. Roentgenol.* - 2006. - Vol. 187. - P. 538-543.
110. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group / C. Altgassen, H. Hertel, A. Brandstädt, C. Köhler et al. // *J. Clin. Oncol.* - 2008. - Vol. 26 (18). - P. 2943-2951.

111. Multimodal hybrid imaging agents for sentinel node mapping as a means to (re)connect nuclear medicine to advances made in robot-assisted surgery / G. H. KleinJan, N. S. van den Berg, J. de Jong, E. M. Wit et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* - 2016. - Vol. 43 (7). - P. 1278-1287.
112. Niikura, H. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination ^{99m}Tc phytate and patent blue / H. Niikura, C. Okamura, J. Akahira // *Gynecol. Oncol.* - 2004. - Vol. 94. - P. 528-532.
113. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET / Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, Querleu D, Haie-Meder C, Leblanc E. // *Lancet Oncol.* - 2012. - Vol. 13 (5). - P. 212-220.
114. Node-by-node correlation between MR and PET-CT in patients with uterine cervical cancer: diffusion-weighted imaging versus size-based criteria on T2WI / E. K. Choi, J. K. Kim, H. J. Choi, S. H. Park et al. // *Eur. Radiol.* - 2009. - Vol. 19. - P. 2024-2032.
115. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in cervical cancer patients / J. R. van der Vorst, M. Hutteman, K. N. Gaarenstroom, A. A. Peters et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2011. - Vol. 21 (8). - P. 1472-1478.
116. Para-aortic nodal metastases in cervical cancer: a blind spot in the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system: current diagnosis and management / L. Hwang, A. Bailey, J. Lea, K. Albuquerque // *Future Oncol.* - 2015. - Vol. 11 (2). - P. 309-322.
117. Para-aortic workup in locally advanced cervical cancer: heterogeneity is still the rule. Results from a retrospective multicenter study / E. Chantalat, F. Vidal, P. Leguevaque, B. Lepage et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* - 2016. - Vol. 293 (5). - P. 1081-1086.
118. Patterns of care in patients with cervical cancer 2012: results of a survey among German radiotherapy departments and out-patient health care

- centers / S. Marnitz, C. Köhler, A. Rauer, A. Schneider et al. // *Strahlenther. Onkol.* - 2014. - Vol. 190 (1). - P. 34-40.
119. Plante, M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer / M. Plante, M-C. Renaud, B. Tetu // *Gynecol. Oncol.* - 2003. - Vol. 91. - P. 494-503.
120. Positron emission tomography-computed tomography has a clinical impact for patients with cervical cancer / R. M. Sandvik, P. T. Jensen, H. W. Hendel, C. Palle // *Dan. Med. Bull.* - 2011. - Vol. 58. - P. 4240.
121. Postoperative radiotherapy for uterine cervical cancer: impact of lymph node and histological type on survival / G. Kasuya, K. Ogawa, S. Iraha, Y. Nagai et al. // *Anticancer Res.* - 2013. - Vol. 33 (5). - P. 2199-2204.
122. Postoperative surgical complications of lymphadenohysterocolpectomy / F. Marin, M. Plesca, C. I. Bordea et al. // *J. Med. Life.* - 2014. - Vol. 7. - P. 60-66.
123. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies / J. K. Salama, A. J. Mundt, J. Roeske, N. Mehta // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2006. - Vol. 65. - P. 1170-1776.
124. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography / J. D. Wright, F. Dehdashti, T. J. Herzog, D. G. Mutch et al. // *Cancer.* - 2005. - Vol. 104. - P. 2484-2491.
125. Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: results of prospective study / S. H. Choi, S.H. Kim, S. J. Choi, B. K. Park et al. // *J. Comput. Assist. Tomogr.* - 2004. - Vol. 28. - P. 620-627.
126. Preoperative sentinel node mapping with (99 m)Tc-nanocolloid SPECT-CT significantly reduces the intraoperative sentinel node retrieval time in robot assisted laparoscopic cervical cancer surgery / J. P. Hoogendam, M.

- G. Hobbelink, W. B. Veldhuis, R. H. Verheijen et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2013. - Vol. 129 (2). - P. 389-394.
127. Preoperative staging of cervical cancer: is 18-FDG-PET/CT really effective in patients with early stage disease? / M. Signorelli, L. Guerra, L. Montanelli, C. Crivellaro et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2011. - Vol. 123. - P. 236-240.
128. Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: a reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls / M. H. Sheu, C. Y. Chang, J. H. Wang, M. S. Yen MS // *Eur. Radiol.* - 2001. - Vol. 11. - P. 1828-1833.
129. Previous conization on patient eligibility of sentinel lymph node detection for early invasive cervical cancer / H. Kato, Y. Todo, S. Minobe, Y. Suzuki et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2011. - Vol. 21 (8). - P. 1491-1494.
130. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix / O. K. Macdonald, J. Chen, M. Dodson, C. M. Lee et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* - 2009. - Vol. 32. - P. 411-416.
131. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer / D. Cibula, N. R. Abu-Rustum, L. Dusek, M. Zikán et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2012. - Vol. 124. - P. 496–501.
132. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy / C. Onal, O. C. Guler, M. Reyhan, A. F. Yapar // *Gynecol. Oncol.* - 2015. - Vol. 137 (1). - P. 40-46.
133. Prospective study of sentinel lymph node biopsy without further pelvic lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node–negative cervical cancer / H. Niikura, S. Okamoto, T. Otsuki, K. Yoshinaga et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2012. - Vol. 22 (7). - P. 1244-1250.

134. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis / J. Scheidler, H. Hricak, K. K. Yu, L. Subak et al. // *JAMA*. - 1997. - Vol. 278. - P. 1096-1101.
135. Randomized comparison of near-infrared fluorescence lymphatic tracers for sentinel lymph node mapping of cervical cancer / B. E. Schaafsma, J. R. van der Vorst, K. N. Gaarenstroom, A. A. Peters et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2012. - Vol. 127 (1). - P. 126-130.
136. Recurrence rates after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy / S. Ionescu, E. Bratucu, N. D. Straja, L. Simion et al. // *Surgical. Oncol.* - 2016. - Vol. 42 (9). - P. 158.
137. Rob, L. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer / L. Rob, M. Charvat, H. Robova // *Ceska. Gynekol.* - 2004. - Vol. 69. - P. 273-277.
138. Rogers, L. J. Stage IA2 cervical carcinoma: how much treatment is enough? / L. J. Rogers, D. M. Luesley // *Int. J. Cancer.* - 2009. - Vol. 19. - P. 1620–1624.
139. Role of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic lymph-node metastases in patients with early-stage uterine cervical cancer: comparison with MRI findings / K. Lv, H. M. Guo, Y. J. Lu, Z. X. Wu et al. // *Nucl. Med. Commun.* - 2014. - Vol. 35. - P. 1204-1211.
140. Role of integrated PET-CT in pelvic lymph node staging of cervical cancer before radical hysterectomy / H. H. Chung, N. H. Park, J. W. Kim, Y. S. Song et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2009. - Vol. 67. - P. 61-66.
141. Role of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in preoperative lymph node detection of uterine cervical cancer / H. H. Chung, K. W. Kang, J. Y. Cho, J. W. Kim et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2010. - Vol. 203. - P. 156.
142. Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterine cervical cancer: a prospective surgicopathologic

- correlation study / J. W. Roh, S. S. Seo, S. Lee, K. W. Kang KW et al. // Eur. J. Cancer. - 2005. - Vol. 41. - P. 2086-2092.
143. Role of sentinel lymph node biopsy in early cervical cancer / S. P. Somashekhar, Z. A. Naikoo, S. S. Zaveri, R. V. Parameswaran et al. // Indian. J. Surg. Oncol. - 2012. - Vol. 3 (4). - P. 317-320.
144. Safety guidelines for radiolocalised sentinel node resection / N. Nugent, A. D. Hill, M. Casey, L. Kelly et al. // Ir. J. Med. Sci. - 2001. - Vol. 170. - P. 236-238.
145. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer / G. Salvo, P. T. Ramirez, C. F. Levenback, M. F. Munsell et al. // Gynecol. Oncol. - 2017. - Vol. 145 (1). - P. 96-101.
146. Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: Results of a randomized prospective, multicenter study (Senticol 2) comparing adding pelvic lymph node dissection vs sentinel node biopsy only / P. Mathevet, F. Lecuru, L. Magaud, F. Bouttitie // Gynecol. Oncol. - 2017. - Vol. 145 (1). - P. 2-3.
147. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma / J. P. Diaz, M. L. Gemignani, N. Pandit-Taskar, K. J. Park et al. // Gynecol. Oncol. - 2011. - Vol. 120 (3). - P. 347-352.
148. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review / J.van de Lande, B. Torrenza, P. G. Raijmakers, O. S. Hoekstra et al. // Gynecol. Oncol. - 2007. - Vol. 106. - P. 604-613.
149. Sentinel lymph node detection in women with cervical cancers, a prospective multicenter study, uterus III (AGO) / C. Altgassen, D. Gottschild, M. Dürst, A. Schneider // Geburtshilfe. Frauenheilkd. - 2002. - Vol. 62. - P. 358-362.
150. Sentinel lymph node identification and radical hysterectomy with lymphadenectomy in early stage cervical cancer: laparoscopy versus laparotomy / B. Díaz-Feijoo, A. Gil-Moreno, M. A. Pérez-Benavente, S.

- Morchón et al. // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* - 2008. - Vol. 15 (5). - P. 531-537.
151. Sentinel lymph node procedure followed by laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with IB2-II cervical cancer / V. Lavoué, A. S. Bats, R. Rouzier, C. Coutant et al. // *Ann. Surg. Oncol.* - 2007. - Vol. 14. - P. 2654-2661.
152. Sentinel lymph node status in patients with locally advanced cervical cancers and impact of neoadjuvant chemotherapy / J. Slama, P. Dunder, L. Dusek, D. Fischerova et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2012. - Vol. 125. - P. 303-306.
153. Sentinel lymph node detection using methylene blue in patients with early stage cervical cancer / S. H. Yuan, Y. Xiong, M. Wei, X. J. Yan et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2007. - Vol. 106 (1). - P. 147-152.
154. Sentinel lymph node identification in patients with early stage cervical cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy / B. Li, W. H. Zhang, L. Liu, L. Y. Wu et al. // *Chin. Med. J.* - 2004. - Vol. 117 (6). - P. 867-870.
155. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer / J. Hauspy, M. Beiner, I. Harley, L. Ehrlich et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2007. - Vol. 105. - P. 285-290.
156. Sentinel node (SLN) biopsy in the management of locally advanced cervical cancer / D. Cibula, D. Kuzel, J. Sláma, D. Fischerova et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2009. - Vol. 115. - P. 46-50.
157. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature / S. Kadkhodayan, M. Hasanzadeh, G. Treglia, A. Azad et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2015. - Vol. 41 (1). - P. 1-20.
158. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate / L. B. Silva, A. L. Silva-Filho, P. Traiman, S. A. Triginelli et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2005. - Vol. 97 (2). - P. 588-595.

159. Sentinel node detection with the blue dye technique in early cervical cancer / V. Schwendinger, E. Müller-Holzner, A. G. Zeimet, C. Marth // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* - 2006. - Vol. 27 (4). - P. 359-362.
160. Sentinel node in gynaecological cancers. Our experience / S. Vidal-Sicart, B. Doménech, B. Luján, J. Pahisa et al. // *Rev. Esp. Med. Nucl.* - 2009. - Vol. 28. - P. 221-228.
161. Sentinel node study with patent blue in cervical cancer / S. C. Vieira, L. C. Zeferino, B. B. Silva, J. O. Santana et al. // *Rev. Assoc. Med. Bras.* - 2004. - Vol. 50 (3). - P. 302-304.
162. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer / X. L. Du, X. G. Sheng, T. Jiang, Q. S. Li et al. // *BMC Cancer.* - 2011. - Vol. 2 (11). - P. 157.
163. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utility of intraoperative versus postoperative assessment / A. N. Fader, R. P. Edwards, M. Cost, A. Kanbour-Shakir et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2008. - Vol. 111 (1). - P. 13-17.
164. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination ^{99m}Tc phytate and patent blue / H. Niikura, C. Okamura, J. Akahira, T. Takano et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2004. - Vol. 94 (2). - P. 528-532.
165. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye / P. P. Kara, A. Ayhan, B. Caner, M. Gültekin et al. // *Ann. Nucl. Med.* - 2008. - Vol. 22 (6). - P. 487-494.
166. Sentinel lymph node identification (SLNI) in the management of conservative surgery in early cervical cancer: is it acceptable? / L. Rob, M. Charvata, H. Robova, P. Strnad et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2005. - Vol. 99 (3). - P. 147-148.
167. Sentinel node detection with (^{99m}Tc) phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic

- lymphadenectomy / S. Ogawa, H. Kobayashi, S. Amada, H. Yahata et al. // *Int. J. Clin. Oncol.* - 2010. - Vol. 15 (1). - P. 52-58.
168. Sentinel node detection with radiocolloid lymphatic mapping in early invasive cervical cancer / Y. S. Lin, C. C. Tzeng, K. F. Huang, C. Y. Kang et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2005. - Vol. 15 (2). - P. 273-277.
169. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases / D. Wydra, S. Sawicki, S. Wojtylak, T. Bandurski et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2006. - Vol. 16 (2). - P. 649-654.
170. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy / N. Pandit-Taskar, M. L. Gemignani, A. Lyall, S. M. Larson et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2010. - Vol. 117. - P. 59-64.
171. Small, W. Jr. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116 / W. Jr. Small, K. Winter, C. Levenback // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2007. - Vol. 68. - P. 1081-1087.
172. SPECT/CT for preoperative sentinel node localization / L. Vermeeren, I. M. van der Ploeg, R. A. Olmos, W. Meinhardt et al. // *J. Surg. Oncol.* - 2010. - Vol. 101. - P.184-190.
173. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study / A. Loft, A. K. Berthelsen, H. Roed, C. Ottosen et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2007. - Vol. 106. - P. 29-34.
174. The efficacy of preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) for detection of lymph node metastasis in cervical and endometrial cancer: clinical and pathological factors influencing it / Y. Nogami, K. Banno, H. Irie, M. Iida et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* - 2015. - Vol. 45. - P. 26-34.

175. The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: a long-term experience / A. Sahdev, S. A. Sohaib, A. E. Wenaden, J. H. Shepherd et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2007. - Vol. 17. - P. 629-636.
176. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in gynecologic oncology / S. L. Laifer-Narin, W. F. Genestine, N. C. Okechukwu, E. M. Hecht et al. // *PET. Clin.* - 2018. - Vol. 13 (2). - P. 127-141.
177. The role of elective para-aortic lymph node irradiation in patients with locally advanced cervical cancer / M. L. Yap, J. Cuartero, J. Yan, M. Pintilie et al. // *Clin. Oncol.* - 2014. - Vol. 26 (12). - P. 797-803.
178. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer / L. J. Havrilesky, T. Z. Wong, A.A. Secord, A. Berchuck et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2003. - Vol. 90. - P. 186-190.
179. The sentinel node in cervical cancer patients: role of tumor size and invasion of lymphatic vascular space / P. Zarganis, A. Kondi-Pafiti, P. Arapantoni-Dadioti, E. Trivizaki E et al. // *In Vivo.* - 2009. - Vol. 23. - P. 469-473.
180. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review / C. Tax, M. M. Rovers, C. de Graaf, P. L. Zusterzeel et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2015. - Vol. 139 (3). - P. 559-567.
181. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study / A. S. Bats, P. Mathevet, A. Buenerd, I. Orliaguet et al. // *Ann. Surg. Oncol.* - 2013. - Vol. 20. - P. 413-422.
182. The sentinel-node concept: a dramatic improvement in breast-cancer surgery / P. Berveiller, O. Mir, N. Veyrie, E. Barranger // *Lancet Oncol.* - 2010. - Vol. 11. - P. 906.

183. The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer / W. Park, Y. J. Park, S. J. Huh, B. G. Kim et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* - 2005. - Vol. 35. - P. 260-264.
184. The usefulness of photodynamic eye for sentinel lymph node identification in patients with cervical cancer / N. Furukawa, H. Oi, S. Yoshida, H. Shigetomi et al. // *Tumori.* - 2010. - Vol. 96 (6). - P. 936-940.
185. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization ingynaecological cancers / F. Giammarile, M. F. Bozkurt, D. Cibula, J. Pahisa et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* - 2014. - Vol. 41 (7). - P. 1463-1477.
186. The sentinel node approach in gynaecological malignancies / A. Collarino, S. Vidal-Sicart, G. Perotti, R. A. Valdés Olmos // *Clin. Transl. Imaging.* - 2016. - Vol. 4 (5). - P. 411-420.
187. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm / L. Darlin, J. Persson, T. Bossmar, B. Lindahl et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2010. - Vol. 117 (2). - P. 266-269.
188. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer / S. Marnitz, C. Köhler, S. Bongardt, U. Braig et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2006. - Vol. 103 (1). - P. 35-44.
189. Ultrastaging improves detection of metastases in sentinel lymph nodes of uterine cervix squamous cell carcinoma / E. D. Euscher, A. Malpica, E. N. Atkinson, C. F. Levenback et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* - 2008. - Vol. 32(9). - P. 1336-1343.
190. Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings / W. C. Lin, Y. C. Hung, L. S. Yeh, C.H. Kao et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2003. - Vol. 89. - P. 73-76.

191. Value and advantages of preoperative sentinel lymph node imaging with SPECT/CT in cervical cancer / R. Klapdor, J. Mücke, M. Schneider, F. Länger et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2014. - Vol. 24 (2). - P. 295-302.
192. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix / M. Roy, G. Bouchard-Fortier, I. Popa, J. Grégoire et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2011. - Vol. 122 (2). - P. 269-274.
193. Van Dam, P. A. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study / P. A. Van Dam, J. Hauspy, T. Vanderheyden // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2003. - Vol. 13. - P. 182-186.
194. Vieira, S. C. Preoperative pelvic lymphoscintigraphy is of limited usefulness for sentinel lymph node detection in cervical cancer / S. C. Vieira, R. B. Sousa, M. B. Tavares // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2009. - Vol. 145. - P. 96-99.
195. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer / A. A. Bader, R. Winter, J. Haas, K. F. Tamussino // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2007. - Vol. 197. - P. 678-679.
196. Winter, R. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative pelvic lymph nodes / R. Winter, J. Haas, O. Reich // *Gynecol. Oncol.* - 2002. - Vol. 84. - P. 252-257.
197. Wydra, D. The influence of depth of marker administration on sentinel node detection in cervical cancer / D. Wydra, S. Sawicki, J. Emerich // *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* - 2003. - Vol. 6. - P. 131-133.
198. Xu, X. Diagnosis performance of positron emission tomography-computed tomography among cervical cancer patients / X. Xu, Z. Li, X. Qiu, Z. Wei // *J. Xray. Sci. Technol.* - 2016. - Vol. 24. - P. 531-536.
199. Zaal, A. Pelvic lymphadenectomy improves survival in patients with cervical cancer with low-volume disease in the sentinel node: a retrospective multicenter cohort study / A. Zaal, R. P. Zweemer, M. Zikan // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2014. - Vol. 24. - P. 303-311.

200. Zhang, Z. Clinical analysis of sentinel lymph node identification in patients with cervical cancer / Z. Zhang, Q. Chang // Eur. J. Gynaecol. Oncol. - 2014. - Vol. 35 (1). - P. 26-31.
201. Zhu, W. G. Dose escalation of domestic nedaplatin used in concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer / W. G. Zhu, C. H. Yu, T. Li // Zhonghua. Zhong. Liu. Za. Zhi. - 2011. - Vol. 33 (7). - P. 525-526.