

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-82-91

УДК: 618.146-006.6-089-07:616.428

Для цитирования: Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Выявление сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 82–91. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-82-91.

For citation: Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G. Detection of sentinel lymph nodes in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 82–91. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-82-91.

ВЫЯВЛЕНИЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, В.И. Чернов¹, И.Г. Синилкин¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: alacher@list.ru¹

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru²

Аннотация

При начальных стадиях рака шейки матки радикальность расширенных операций значительно превосходит необходимую, в связи с чем проводятся исследования, направленные на оценку эффективности органосохраняющих подходов к хирургическому лечению рака шейки матки. С этой проблемой тесно связана проблема оценки диагностической эффективности детекции «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ) и особенностей лимфатического оттока от шейки матки. Концепция СЛУ особенно актуальна для определения показаний к проведению органосохраняющего либо адьювантного лечения. В обзоре освещены проблемы клинического значения биопсии СЛУ и определения микрометастазов, которые невозможно выявить при помощи традиционных методик. Представлена диагностическая эффективность различных методов введения препаратов для последующей визуализации. В сравнительном аспекте рассматриваются результаты применения радиофармпрепаратов и витальных красителей для детекции СЛУ, а также их сочетанное применение. Представлены отечественные инновационные методики определения сторожевых лимфоузлов.

Ключевые слова: рак шейки матки, радиофармпрепарат, сторожевой лимфатический узел.

Рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место (5,3 %) в общей структуре онкологической патологии у женщин и 1-е место (21,9 %) в возрастной категории от 15 до 39 лет [1–3]. Традиционное противоопухолевое лечение при начальных стадиях РШМ позволяет в подавляющем большинстве случаев сохранить жизнь пациентки, однако приводит к необратимой утрате фертильности, что многократно снижает качество жизни молодых женщин, не реализовавших ранее репродуктивную функцию. Становится очевидным, что при начальных стадиях опухолевого процесса радикальность расширенных операций значительно превосходит необходимую [4–7]. Высокие показатели выживаемости при начальных стадиях РШМ и значительная доля среди заболевших женщин репродуктивного возраста ставят задачу повышения качества жизни радикально пролеченных больных [8–10]. Предпосылками к разработке методов лечения начального инвазивного рака шейки матки

с сохранением репродуктивной функции явились особенности канцерогенеза, а именно редкость поражения яичников и распространения на тело матки [11–13].

Органосохраняющее лечение инвазивного рака шейки матки

Вопросы органосохраняющего лечения рака шейки матки в течение многих десятилетий продолжают оставаться в центре внимания. Проблема ранней диагностики РШМ в России не решена, о чем свидетельствуют данные 2008 г. о распределении по стадиям: I–II стадии – 60,4 %, III стадии – 29,5 %, IV стадии – 10,1 %. Тем не менее абсолютное число больных, являющихся потенциальными кандидатами для органосохраняющего лечения, достаточно велико [6, 8, 14]. По мере накопления данных об этиологии и патогенезе РШМ, особенностях его течения и метастазирования изменялись подходы к хирургии

ческому лечению. В последние десятилетия XX в. начали развиваться органосохраняющие методики, направленные на повышение качества жизни и полноценную медико-социальную реабилитацию больных [15–18].

Термин «трахелэктомия» является производным от греческого «trachelos» (шея), в качестве синонима может быть применено определение «цервикэктомия». Подобная операция была впервые предложена румынским гинекологом E. Aburel; в ее ходе, помимо тазовых лимфатических узлов, удаляют шейку и верхнюю часть влагалища, а остальную часть матки сохраняют. Впервые радикальная трахелэктомия была выполнена D. Dargent (Франция) в декабре 1986 г., в 1994 г. он опубликовал данные по группе больных, состоящей из 25 человек [2, 19]. В оригинальном варианте эта операция заключалась в выполнении лапароскопической тазовой лимфаденэктомии с удалением 2/3 шейки матки с влагалищной манжеткой шириной 2 см и параметрэктомией, соответствующей II типу по River (1974). Все этапы трахелэктомии, кроме удаления лимфатических узлов, осуществлялись из влагалищного доступа. После смерти D. Dargent (2005 г.) D. Querleu и M. Roy назвали эту операцию его именем [20, 21].

Позже L. Ungar (Венгрия) разработал технику радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ), объем которой приближается к расширенной экстирпации матки и включает удаление шейки матки с тканями параметрия и манжетой влагалища, а также тазовую лимфаденэктомию [22]. При этом сохраняются воронкотазовые и собственные связки яичников, формируется анастомоз между телом матки и стенкой влагалища. До сегодняшнего дня исследование Ungar является самым большим в мире, в него включено более 100 больных [5, 20].

Потенциально радикальная абдоминальная трахелэктомия разрабатывалась как альтернатива расширенным операциям у пациенток с микроинвазивным и инвазивным РШМ при размерах опухоли до 2 см. Основное отличие РАТ от радикальной гистерэктомии при сопоставимых размерах новообразования заключается в том, что при ней сохраняются тело матки, яичники и маточные трубы [4, 23, 24]. Только в этом случае могут быть соблюдены принципы онкологической радикальности наряду с сохранением фертильности. Также технически возможно выполнение радикальной влагалищной трахелэктомии (РВТ) [11, 25, 26].

Поскольку метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов является определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ, важное место при радикальной абдоминальной трахелэктомии уделяется подвздошно-тазовой лимфодиссекции и методам оценки состояния регионарных лимфатических узлов (РЛУ) [1, 16, 27]. При РАТ в первую очередь выполняют тазовую лимфаденэктомию со срочным цитологическим

исследованием, по результатам которого определяется дальнейший объем операции. При метастатическом поражении РЛУ объем вмешательства изменяется до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников. При отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах выполняют второй этап РАТ – удаление шейки матки с парацервикальной, параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища. Интактность проксимального края резекции шейки матки также подтверждают при срочном цитологическом и гистологическом исследовании [5, 8, 28].

Метастазирование при раке шейки матки

Частота поражения регионарных лимфатических узлов при РШМ IA2 стадии составляет 2,8–4,8%, при РШМ IB стадии – 13,6–15,9% [2, 22, 29]. Многие авторы подчеркивают, что удаление лимфатических узлов не дает эффекта у большинства пациенток с начальными стадиями РШМ. Лимфаденэктомия увеличивает продолжительность операции и, возможно, кровопотерю, повышает риск повреждения магистральных сосудов, бедренно-полового нерва, лимфедемы и образования лимфатических кист. Суммарная частота других тяжелых осложнений не превышает 6%.

Чаще всего метастазы при раке шейки матки обнаруживаются в 6 группах регионарных лимфоузлов: околошеечные (парацервикальные), околоматочные (параметральные), запираемые, внутренние подвздошные, наружные подвздошные и общие подвздошные РЛУ. Значительно реже наблюдается метастазирование РШМ в околоаортальные и паховые лимфоузлы [4]. Перечисленные группы также могут быть подразделены на три подгруппы: первичная (околошеечные и околоматочные), промежуточная (наружные и внутренние подвздошные, запираемые) и вторичная подгруппа (общие подвздошные, парааортальные и паховые лимфатические узлы). Определено два основных пути лимфогенного метастазирования. Первый путь: от околошеечных и околоматочных узлов к наружным подвздошным и запираемым, а затем к парааортальным и значительно реже – к паховым лимфатическим узлам. Второй основной путь: от околошеечных и околоматочных узлов к внутренним подвздошным, а затем к общим подвздошным и парааортальным лимфоузлам [6, 30]. Распространение раковых клеток может идти как по одному из этих путей, так и по обоим, а также только с одной стороны или билатерально. Кроме того, может наблюдаться ретроградное метастазирование в паховые лимфатические узлы [3, 31]. В большинстве случаев при РШМ сохраняется этапность поражения лимфатического аппарата. Однако многообразие путей лимфооттока, широкие анастомозы отдельных групп лимфатических узлов (ЛУ) между собой, непостоянное функционирование лимфатических сосудов нередко нарушают эту

закономерность и предопределяют вариабельность локализации лимфогенных метастазов [19, 32].

Ведущая роль в оценке распространенности опухолевого процесса и выявлении регионарных метастазов отводится методам лучевой диагностики. УЗИ регионарных лимфатических узлов является наиболее доступным и распространенным методом [3, 33]. По результатам исследования Е.В. Бариновой, в которое были включены 93 больных РШМ, было установлено, что УЗИ является высокоинформативным методом диагностики в определении метастазов в забрюшинных ЛУ: чувствительность метода составляет 90,4 %, специфичность – 95,2 %, точность – 83,9 %. Однако при этом отсутствует возможность адекватной оценки состояния более глубоких ЛУ таза и брюшной полости [33, 34].

Рентгеновская компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются легко воспроизводимыми и достаточно доступными методами лучевой диагностики [12]. Оба метода имеют одинаковые критерии в дифференцировке злокачественности или доброкачественности ЛУ: размер, форма, границы, плотность и количество ЛУ в определенном регионе [6, 35]. Показано, что КТ является лучшим методом в определении участков некроза в лимфатических узлах. Продемонстрировано, что наличие на КТ или МРТ-сканах некротических зон в лимфатических узлах обладает высокой (90 %) прогностической значимостью их злокачественного поражения при РШМ. В ряде исследований было показано, что оценка поражения ЛУ только с помощью КТ-сканов обладает достаточно низкими значениями чувствительности и точности – 43–65 % и 69–90 % соответственно [19, 36].

Перспективным направлением научных исследований представляется использование наночастиц оксида железа. Их внутривенное введение с последующим МР-сканированием дает возможность получить как функциональное, так и морфологическое изображение ЛУ одновременно. Наночастицы достигают ЛУ двумя путями: напрямую – путем транскапиллярного распространения через венулы и медуллярный синус, и опосредованно – через межклеточное пространство, откуда через афферентные сосуды частицы попадают в ЛУ. Макрофаги здоровых ЛУ захватывают наночастицы, причем пик фагоцитоза приходится на период 24–36 ч от момента введения. При этом на Т2-взвешенных изображениях сигнал от лимфоузла, который захватил наночастицы оксида железа, становится более слабым. В метастатических ЛУ захвата наночастиц не происходит, соответственно, сигнал от них на Т2-взвешенных изображениях не изменяется. Метод показал своё превосходство в чувствительности перед обычным МР-сканированием – 82–93 % против 38–73 %. Однако различие в специфичности между обычным МР-сканированием и МР-

сканированием с наночастицами оксида железа не было достоверным [2, 22, 37].

В клинической онкологии позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) используется с 1990-х годов. В отечественной литературе представлено немного работ, посвященных использованию ПЭТ в онкогинекологии [25, 38]. Накопление радиометки в злокачественных очагах определяется способностью опухолевых клеток метаболизировать глюкозу более интенсивно, чем интактные клетки [4]. Однако известно, что при доброкачественных воспалительных заболеваниях способность к метаболизму глюкозы также возрастает. Несмотря на сложность и высокую технологичность метода, точность ПЭТ с 18ФДГ в качестве радиометки для оценки метастатического поражения ЛУ малого таза при раке шейки матки составляет 73 %, а для парааортальных ЛУ – 86 %. Чувствительность ПЭТ, совмещенного с рентгеновской КТ (ПЭТ–КТ), в диагностике поражения тазовых и парааортальных ЛУ составляет 51 %, при высокой специфичности и точности – 99,4 и 99,7 % соответственно. Однако обнаружено, что ПЭТ не способна определять метастатические очаги в ЛУ <2 мм [4, 19, 39].

Следует признать, что точность диагностики функционального статуса лимфатических узлов является недостаточной. Указанный факт можно объяснить тем, что видимые на лучевых (КТ, МРТ) и ультразвуковых изображениях изменения ЛУ зачастую не позволяют провести диагностическую границу между происходящими метастатическими и доброкачественными перестройками. «Золотым» стандартом в определении статуса ЛУ, в том числе наличия микрометастазов, при злокачественных новообразованиях является морфологическое исследование [17, 25]. В связи с этим биопсия сигнальных лимфоузлов приобретает все большее признание. Европейской организацией по изучению и лечению рака (ЕОРТС) данная методика введена в стандарты хирургического лечения опухолей многих локализаций [16].

Исторические аспекты возникновения и совершенствования концепции «сторожевых» лимфатических узлов

С момента появления концепции «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ) и до настоящего времени они выявлялись разными методами. Можно назвать следующие:

- 1) контрастная лимфография;
- 2) радионуклидный метод;
- 3) радионуклидно-визуальный метод;
- 4) флуоресцентный метод;
- 5) магнитный метод.

История лимфографии началась более 100 лет назад, когда Sarreу впервые ввел ртуть в кожу трупа с целью изучения топографии кожных лимфатических путей. Лимфосцинтиграфию описали

Sherman, Ter-Pogossian в 1953 г., подтвердив гипотезу Sappey о том, что отток лимфы из органа имеет упорядоченный характер и его можно предсказать [11, 40]. Определение СЛУ как анатомически постоянно расположенного первого ЛУ на пути лимфатического оттока от органа впервые было дано Gould et al. в 1960 г. в работе, посвященной исследованию сторожевых лимфоузлов при опухолях околоушной железы. Они доказали, что лимфатический узел в месте слияния передней и задней лицевых вен является сигнальным в отношении распространения опухоли в лимфоузлы шеи [33, 41].

Однако первые практические исследования были проведены R.M. Cabanas (1970), который сформулировал концепцию исследования сторожевого лимфоузла. Он показал, что первый лимфатический узел, расположенный по ходу путей лимфооттока от опухоли, может содержать метастатические клетки. В исследование были включены 46 больных раком полового члена с размером опухоли T2 и выше. Всем пациентам проводилась непрякая контрастная лимфангиография путем введения красителя непосредственно в мягкие ткани, затем он изучал данные лимфангиограмм, описания лимфаденэктомий и/или результаты патоморфологического исследования [25, 11]. Анатомически СЛУ является частью лимфатической системы на уровне нижней поверхностной эпигастральной вены, теоретически наличие метастазов дальше этого лимфатического узла при отсутствии его поражения маловероятно. В 15 случаях выявлено метастатическое поражение сторожевого лимфатического узла, что потребовало выполнения лимфаденэктомии. У 12 из 15 больных в остальных лимфатических узлах метастазов не обнаружено. Также было показано, что лимфоотток в подвздошные лимфоузлы осуществляется только через сторожевой узел, таким образом, подвздошные лимфоузлы не могут содержать метастатические клетки при отсутствии метастазов в СЛУ [4, 19].

Следующим этапом в отработке методики биопсии сторожевого лимфатического узла стала работа D. Morton и A.E. Giuliano (1990), которые представили первые результаты клинического исследования применения контрастного метода у больных раком молочной железы, в котором для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов применяли красители Patent blue V, Isosulfan blue (он же Lymphazurin) и Methylene blue. При контрастно-визуальном способе перитуморально вводится специальная краска, например, 1 % раствор изосульфана синего в объеме 5 мл [16, 20]. Не допускается введение красителя непосредственно в опухоль, из-за высокого риска неокклюзии лимфатических сосудов в этой зоне, что приведет к получению ложно-отрицательного результата. Происходит прокрашивание СЛУ, которые могут быть визуализированы во время хирургической

операции. Было установлено, что «сторожевые» лимфоузлы окрашиваются через 10–60 мин после введения препарата по периметру опухоли, что делало возможным использовать предложенный метод непосредственно перед операцией. В исследование были включены 174 больные раком молочной железы, из них у 114 (65,5 %) выявлено поражение сторожевого лимфатического узла, при этом у 42 пациенток наблюдалось только изолированное его поражение [16].

Первое сообщение о биопсии СЛУ при раке шейки матки появилось в марте 2000 г. и было основано на материале только 3 пациенток. Синий изосульфан вводили в боковые своды шейки трансвагинально перед гистерэктомией, и СЛУ идентифицировались по окрашиванию во время операции [6, 10]. У всех трех пациенток СЛУ содержал метастазы, тогда как статус остальных узлов был отрицательным. Следующее исследование было проведено в Юго-западном медицинском центре штата Техас у 21 пациентки с РШМ. При интрацервикальном введении синего изосульфана СЛУ удалось идентифицировать у 60 % женщин. Исследователи пришли к выводу, что СЛУ позволяет точно предсказать статус лимфатического коллектора, однако основным препятствием на пути рутинного клинического использования методики является невозможность идентифицировать СЛУ у 40 % пациенток [2, 3]. Аналогично, как и в случае с раком молочной железы и меланомой, применение дополнительных методов лимфографии может улучшить эффективность биопсии сторожевых лимфатических узлов.

В качестве замены изосульфана синего был предложен метиленовый синий. Однако для этого красителя не было проведено ни одного проспективного исследования с целью оценки доли ложноотрицательных результатов. Этот факт в совокупности с наличием весьма выраженных побочных эффектов (боли, эритемы и некроза кожи в месте инъекции, отека легких и выраженных реакций со стороны ЦНС на фоне приема препаратов, влияющих на серотониновую систему головного мозга) так и не позволил метиленовому синему занять ведущие позиции в качестве маркера для выявления СЛУ. Показатели эффективности метода определения СЛУ с использованием красителей весьма разнообразны и зависят от множества факторов, таких как: выбор красителя, уровень владения методикой, размеры опухоли, стадия заболевания, возраст пациентов и т. д. [5, 11]. Однако существуют серьезные противопоказания для использования, более того, в настоящее время Patent Blue V запрещён для применения в некоторых странах, среди них Норвегия, США и Австралия.

J.C. Alex et al. предложили использовать радиоактивный лимфотропный коллоид, способный проникать сквозь стенки лимфатических капилляров. При этом диагностика лимфатических

узлов осуществлялась при помощи стационарного гамма-томографа, а интраоперационный поиск – при помощи портативного гамма-сканера. Преимуществом метода является то, что можно определять расположение сторожевых лимфатических узлов непосредственно через кожу, при этом идентификация сторожевого лимфатического узла осуществляется по степени накопления в нем РФП, определяемого гамма-счетчиком, а при разрезе тканей можно в любой момент контролировать локализацию узла и направление разреза при помощи портативного гамма-сканера, что стало толчком для развития методики радионуклидной визуализации СЛУ [33]. Исследователи отметили значительные преимущества радиоактивного маркера: меньшая продолжительность процедуры, возможность ее проведения хирургами с минимальным опытом работы в этой области и меньшая инвазивность по сравнению с использованием только синего красителя [19].

Изотоп-ассоциированный метод включает в себя два способа определения «сторожевого» лимфатического узла: обнаружение на коже места проекции сигнального лимфоузла (hot spot) и интраоперационное обнаружение сигнального лимфоузла с помощью ручного гамма-сканера. Для выполнения не прямой обзорной радиоизотопной лимфосцинтиграфии радиофармпрепарат (РФП) вводится парацервикально по 0,1 мл в 4 точки вокруг опухоли, соответственно 13, 16, 19 и 22 ч условного циферблата, отступая от видимых границ опухоли на 5–10 мм, препарат избирательно проникает в лимфатические капилляры, достигает лимфатических узлов и накапливается в них. Оценка состояния регионарных лимфатических коллекторов и поиск СЛУ проводятся посредством обзорной сцинтиграфии, с использованием стационарного компьютерного гамма-томографа до операции через 18 ч после введения радиофармпрепарата [2, 6].

Для интраоперационной детекции используется портативный гамма-сканер, обладающий возможностью контактного определения уровней радиоактивности искомых лимфоузлов. Сканер снабжен встроенным коллиматором, позволяющим с большой точностью локализовать источник фотонного излучения и получать достоверную информацию о распределении радиофармпрепарата в тканях и органах пациента [25]. При этом «сторожевым» считается тот лимфатический узел, радиоактивность которого превышает радиоактивность прочих ЛУ более чем в 3 раза.

Большое значение в выборе радиофармпрепарата играет размер частиц. ^{99m}Tc -серный коллоид имеет размер частиц от 40 до 1000 нм, что обуславливает медленную миграцию от места введения и затрудняет выполнение динамической лимфосцинтиграфии, в то время как Nanocis^R и Nanocoll^R достигают сторожевых лимфатических узлов в

течение 10–15 мин у 97 % больных и сохраняются в них на протяжении 24 ч, не распространяясь далее [8], что делает их более предпочтительными.

В настоящее время в Российской Федерации для выявления СЛУ при злокачественных новообразованиях различной локализации применяется ^{99m}Tc -фитатный коллоид, который производится в России и использовался для сканирования печени и селезенки. Он представляет собой коллоид с размером частиц менее 40 нм, обладающий высокой тропностью к ткани опухоли. С его помощью предполагалось достичь значительного повышения чувствительности метода в отношении именно пораженных СЛУ. X.L. Du et al. в 2011 г. опубликовали исследование, в котором описывался практический опыт определения сторожевых лимфатических узлов у 68 больных РШМ с помощью ^{99m}Tc -фитатного коллоида. Всем пациенткам планировалось проведение радикальной трахелэктомии. В результате проведенного исследования СЛУ были выявлены в 64 (94,1 %) случаях, из них у 8 (11,8 %) были обнаружены метастазы в сторожевые лимфатические узлы. Радикальная трахелэктомия была выполнена 60 пациенткам, из них восьми в последующем удалось забеременеть. Чувствительность и специфичность метода составила 100 %, ложноотрицательных результатов получено не было [19].

Современные пути решения проблемы детекции СЛУ

24 ноября 2014 г. в Европе был одобрен диагностический радиофармпрепарат Лимфосик для выявления лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях. Фармакологическая компания Navidea Biopharmaceuticals Inc. получила от Европейской комиссии регистрационное удостоверение для его инъекционного применения. В США Лимфосик утвержден для определения сторожевых лимфоузлов у пациентов с солидными опухолями, при планируемом удалении лимфоколлекторов. Также этот РФП предназначен для использования при биопсии сигнального лимфоузла с применением ручного гамма-радиометра у пациентов, страдающих плоскоклеточной карциномой полости рта, раком молочной железы или меланомой [6, 11]. Также теоретически данный РФП может применяться для визуализации сторожевых лимфатических узлов у пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки [22].

Первые сообщения о применении Лимфосика появились в 2016 г. При сравнении диагностической эффективности двух РФП – отфильтрованной ^{99m}Tc -коллоидной серы и ^{99m}Tc -Tilmanocept (Лимфосик) у 63 больных с меланомой различной локализации было установлено, что Лимфосик превосходит ^{99m}Tc -коллоидную серу по скорости миграции из места введения до сторожевых лимфатических узлов, но уступает в уровне аккумуляции

в СЛУ – 1,5 и 3,5 % соответственно. Количество выявленных СЛУ сопоставимо. Авторами исследования был сделан вывод, что разработанный радиофармпрепарат не превосходит в диагностической эффективности ^{99m}Tc -коллоидную серу [4].

В 2014 г. в Российской Федерации для визуализации СЛУ в Томском НИИ онкологии и Томском политехническом университете в рамках проекта № 16.N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу») был разработан оригинальный РФП на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия ($^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$) [22]. При проведении доклинических исследований радиометрия органов крыс показала, что РФП на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия после подкожной инъекции активно покидает место введения – через 1 ч в нем оставалось около 2/3 препарата от введенной активности. Через 24 ч в подкожном депо сохранялось около половины дозы. Покидая место инъекции, РФП накапливался в аксиллярном лимфатическом узле – через 15 мин после введения средняя аккумуляция индикатора в нем составила 1,19 %. К первому часу исследования среднее накопления РФП в лимфатическом узле достигло 8,6 % и постепенно увеличивалось до 12 % к 24 ч наблюдения. Поступивший через грудной лимфатический проток в кровь РФП весьма активно захватывался почками и выводился с мочой. В почках уровень накопления индикатора возрастал от 2,09 % через 10 мин после инъекции до 4,182 % к 30-й мин и практически на этом уровне сохранялся до 24 ч исследования. В печени и селезенке величина аккумуляции РФП постепенно увеличивалась и достигала 1,790 % и 2,180 % соответственно к 24 ч эксперимента. Следует отметить незначительное содержание РФП в сердце, легких и крови, где регистрировалось менее 1 % от введенной радиоактивности [6, 19].

Таким образом, экспериментальное изучение фармакокинетики радиофармпрепарата на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия показало, что исследуемый РФП может успешно использоваться для лимфосцинтиграфии и визуализации сторожевых узлов с 15-й мин и до 24 ч после его подкожного введения. Учитывая уровень радиационной защиты современных гамма-зондов, который превосходит 0,1 %, указанные соотношения (1,5–6,5 %) вполне приемлемы для эффективного интраоперационного выявления сторожевых лимфатических узлов с использованием исследуемого РФП [3]. Экспериментальное изучение нового отечественного РФП $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ показало, что разработанный нанокolloид в несколько раз активнее накапливается в

лимфатических узлах по сравнению с импортным аналогом, и его практическое применение позволит облегчить интраоперационное выявление СЛУ. Получены первые данные клинического применения разработанного радиофармпрепарата, которые свидетельствуют о высоких показателях чувствительности и специфичности, что позволит выявлять сторожевые лимфатические узлы с высокой эффективностью [25].

В настоящее время для идентификации сторожевых лимфатических узлов используют радионуклидный метод как самостоятельно, так и в сочетании с красителем. При сравнении предложенных методик можно отметить, что использование радиофармпрепарата эффективнее (88,5 %) по сравнению с использованием синего красителя (83,9 %). Оптимальным является сочетанное использование обеих методик, при этом вероятность обнаружения лимфатических «сторожевых» узлов значительно возрастает (91,4 %) [5]. Следующим шагом в развитии методики биопсии СЛУ является использование флюоресцентной навигации с применением красителя индоцианина зеленого (ICG). Препарат флюоресцирует в близкой области инфракрасного спектра в диапазоне от 700 до 900 нм, который называется «оптическим окном» [8, 16]. При злокачественных новообразованиях тела и шейки матки сторожевые лимфатические узлы при использовании данного метода были выявлены в 95 %, при этом билатеральные СЛУ были обнаружены в 79 % случаев [19].

Новым вариантом определения СЛУ является магнитный метод, основанный на применении в качестве маркера препарата, содержащего оксид железа, и его поиске с помощью интраоперационного магнита. Процедура исследования аналогична таковой при других методах. После введения препарат распространяется по афферентным лимфатическим путям и накапливается в СЛУ. Картирование происходит за счет наличия у раствора магнитных свойств, которые улавливаются детектором и позволяют с высокой точностью выявить места интенсивного накопления препарата. Данный метод не требует наличия специальной радиоизотопной лаборатории, занимает меньше времени и исключает фактор лучевой нагрузки на пациента [5, 11]. Детекция СЛУ может быть проведена хирургом непосредственно в операционной в течение примерно 20 мин. В настоящее время проводится многоцентровое исследование, направленное на изучение эффективности данной методики. По предварительным результатам (декабрь 2013 г.) в исследовании включено 160 пациенток с клинически интактными регионарными лимфоузлами, у которых было проведено 170 процедур определения СЛУ. Чувствительность метода составила 95 %, что сопоставимо с результатом в группе с использованием радионуклидного метода – 94,4 %.

Таким образом, выявление СЛУ все более широко используется в онкологической практике. Это связано как с высокой прогностической значимостью состояния лимфоузлов, так и с необходимостью индивидуального подхода к определению объема хирургического вмешательства при злокачественных

новообразованиях. При этом если при раке молочной железы и меланоме эффективность радионуклидного выявления СЛУ хорошо изучена и во многих странах метод входит в медицинские стандарты лечения, то при опухолях других локализаций необходимо проведение дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Августининович А.В., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Возможности определения сторожевых лимфатических узлов у больных раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2009; 4: 27–31.
2. How J., Gotlieb W.H., Press J.Z., Abitbol J., Pelms M., Ferenczy A., Probst S., Gotlieb R., Brin S., Lau S. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun; 137 (3): 436–42. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.004.
3. Jewell E.L., Huang J.J., Abu-Rustum N.R., Gardner G.J., Brown C.L., Sonoda Y., Barakat R.R., Levine D.A., Leitao M.M.Jr. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol.* 2014 May; 133 (2): 274–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.028.
4. Багшиш М.С., Каррам М.К. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии. Лондон: Elsevier Ltd., 2009. 1172.
5. Höckel M., Horn L.C., Tetsch E., Einkenkel J. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol.* 2012 Apr; 125 (1): 168–74. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.12.419.
6. Katki H.A., Kinney W.K., Fetterman B., Lorey T., Poitras N.E., Cheung L., Demuth F., Schiffman M., Wacholder S., Castle P.E. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol.* 2011 Jul; 12 (7): 663–72. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70145-0.
7. Mersin H., Yildirim E., Bulut H., Berberoğlu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003 Mar; 29 (2): 132–8.
8. Воробьева Л.И. Методика проведения лимфосцинтиграфии. СПб., 2010; 23.
9. Oda Y., Todo Y., Hanley S., Hosaka M., Takeda M., Watari H., Kaneuchi M., Kudo M., Sakuragi N. Risk factors for persistent low Bladder Compliance After Radical Hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Jan; 21 (1): 167–72. doi: 10.1097/IGC.0b013e318204c3df.
10. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanasiev S.G., Chernyshova A.L., Shatokhina O.V., Frolova A.E., Zhou Z., Wang W. Serum adipokines and their receptors in endometrial and colon cancer patients: Relationship with tumor invasion and metastasis. *Vopr Onkol.* 2015; 61 (4): 619–23.
11. Kadkhodayan S., Hasanzadeh M., Treglia G., Azad A., Yousefi Z., Zarifmohmoudi L., Sadeghi R. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Jan; 41 (1): 1–20. doi: 10.1016/j.ejso.2014.09.010.
12. Niikura H., Okamoto S., Otsuki T., Yoshinaga K., Utsunomiya H., Nagase S., Takano T., Ito K., Watanabe M., Yaegashi N. Prospective Study of Sentinel Lymph Node Biopsy Without Further Pelvic Lymphadenectomy in Patients With Sentinel Lymph Node–Negative Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Sep; 22 (7): 1244–50. doi: 10.1097/IGC.0b013e318263f06a.
13. Yamashita T., Katayama H., Kato Y., Nishiwaki K., Hayashi H., Miyokawa N., Sengoku K. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Aug; 19 (6): 1113–8. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a83d65.
14. Noyes N., Knopman J.M., Long K., Coletta J.M., Abu-Rustum N.R. Fertility considerations in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2011 Mar; 120 (3): 326–33. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.09.012.
15. Dabbagh Kakhki V.R., Jangjoo A., Tavassoli A., Asadi M., Sadri K., Fatahi Masoom A., Sadeghi R. Sentinel node mapping for early breast cancer patients using 99mTc-phytate: Single center experience on 165 patients. *J Nucl Med.* 2012; 20 (2): 25–29.
16. Lennox G.K., Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2017 Jan; 144 (1): 16–20. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.337.
17. Mathevet P., Lecuru F., Magaud L., Boutitie F. 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. *Gynecol Oncol.* 2017; 145 (1): 2–3.
18. Nishio H., Fujii T., Sugiyama J., Kuji N., Tanaka M., Hamatani T., Miyakoshi K., Minegishi K., Tsuda H., Iwata T., Tanaka K., Fukuchi T., Takehara Y., Yoshimura Y., Aoki D. Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early-stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies. *Hum Reprod.* 2013 Jul; 28 (7): 1793–8. doi: 10.1093/humrep/det118.
19. Rob L., Robova H., Halaska M.J., Hrudka M., Skapa P. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013 Jul; 13 (7): 861–70. doi: 10.1586/14737140.2013.811147.
20. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., Чернов В.И., Ляпунов А.Ю. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). *Вопросы онкологии.* 2016; 62 (6): 807–811.
21. Ohba Y., Todo Y., Kobayashi N., Kaneuchi M., Watari H., Takeda M., Sudo S., Kudo M., Kato H., Sakuragi N. Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* 2011 Jun; 16 (3): 238–43. doi: 10.1007/s10147-010-0171-5.
22. Ionescu S., Bratucu E., Straja N.D., Simion L., Marinca M., Prunoiu V., Chitoran E., Rotaru V., Alecu M., Lazar A.M. Recurrence rates after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. *Surgical Oncol.* 2016; 42 (9): 158.
23. Lu Q., Zhang Y., Wang S., Guo S., Guo H., Zhang Z., Liu C. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by total laparoscopic radical trachelectomy in stage IB1 cervical cancer. *Fertil Steril.* 2014 Mar; 101 (3): 812–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.001.
24. Sun L.T., Ning C.P., Liu Y.J., Wang Z.Z., Wang L.D., Kong X.C., Tian J.W. Is transvaginal elastography useful in pre-operative diagnosis of cervical cancer? *Eur J Radiol.* 2012 Aug; 81 (8): e888–92. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.04.025.
25. Варламова Н.В., Скуридин В.С., Нестеров Е.А., Чернов В.И., Тицкая А.А. Исследование острой токсичности нового радиофармацевтического препарата «Нанокolloид, 99mTc-Al2O3» для диагностики в онкологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015; 78 (6): 26–29.
26. Ramirez P.T., Pareja R., Rendón G.J., Millan C., Frumovitz M., Schmeler K.M. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol.* 2014 Jan; 132 (1): 254–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.004.
27. Yunusova N.V., Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Koval V.D., Nedosekov V.V., Savenkova O.V. Relationship between the expression levels of PAPP-A metalloproteinase and growth and transcriptional factors in endometrial cancer. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 2013 May-Jun; (3): 284–91.
28. Plante M., Gregoire J., Renaud M.C., Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol.* 2011 May 1; 121 (2): 290–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.345.
29. Tax C., Rovers M.M., de Graaf C., Zusterzeel P.L., Bekkers R.L. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol.* 2015 Dec; 139 (3): 559–67. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.076.
30. Onal C., Guler O.C., Reyhan M., Yapar A.F. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2015 Apr; 137 (1): 40–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.542.
31. Du X.L., Sheng X.G., Jiang T., Li Q.S., Yu H., Pan C.X., Lu C.H., Wang C., Song Q.Q. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer.* 2011 May 2; 11: 157. doi: 10.1186/1471-2407-11-157.
32. Ramirez P.T., Jhingran A., Macapinlac H.A., Euscher E.D., Munsell M.F., Coleman R.L., Soliman P.T., Schmeler K.M., Frumovitz M., Ramondetta L.M. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer. *Cancer.* 2011 May 1; 117 (9): 1928–34. doi: 10.1002/cncr.25739.
33. Karakatsanis A., Christiansen P.M., Fischer L., Hedin C., Pistoli L., Sund M., Daskalakis K. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc99 and patent

blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 157 (2): 281–94.

34. *Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Shashova E.E., Koval' V.D., Chernysheva A.L., Asadchikova O.N.* Regulation of insulin-like growth NF- κ B proteasome system in endometrial cancer. *Mol Biol (Mosk).* 2012 May-Jun; 46 (3): 452–60.

35. *Okugawa K., Kobayashi H., Sonoda K., Kaneki E., Kawano Y., Hidaka N., Egashira K., Fujita Y., Yahata H., Kato K.* Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J Clin Oncol.* 2017 Apr; 22 (2): 340–346. doi: 10.1007/s10147-016-1059-9.

36. *Plante M.* Bulky Early-Stage Cervical Cancer (2–4 cm Lesions): Upfront Radical Trachelectomy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Preserving Surgery: Which Is the Best Option? *Int J Gynecol Cancer.* 2015 May; 25 (4): 722–8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000410.

37. *Wuntakal R., Papadopoulos A.J., Montalto S.A., Perovic M., Coutts M., Devaja O.* Location of Sentinel Lymph Node in Cervical Carcinoma and Factors Associated With Unilateral Detection. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Nov; 25 (9): 1663–8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000539.

38. *Robova H., Rob L., Halaska M.J., Pluta M., Skapa P.* Review of Neoadjuvant Chemotherapy and Trachelectomy: Which Cervical Cancer Patients Would Be Suitable for Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Sparing Surgery? *Curr Oncol Rep.* 2015; 17 (5): 446. doi: 10.1007/s11912-015-0446-0.

39. *Rob L., Robova H., Pluta M., Halaska M.J., Hrudá M., Skapa P., Charvat M.* Oncologic outcome of less radical surgery versus radical hysterectomy C1 in small early stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2016; 141 (1): 122.

40. *Mangler M., Lanowska M., Köhler C., Vercellino F., Schneider A., Speiser D.* Pattern of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Jan; 24 (1): 130–4. doi: 10.1097/IGC.0000000000000012.

41. *Maneo A., Sideri M., Scambia G., Boveri S., Dell'anna T., Villa M., Parma G., Fagotti A., Fanfani F., Landoni F.* Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol.* 2011 Dec; 123 (3): 557–60. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.009.

Поступила 24.07.17

Принята в печать 22.12.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Author ID: 55220758100. Researcher ID: C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811. SPIN-код: 2522-7513.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия); профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). Author ID: 7004921120. Researcher ID: C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID: B-6789-2016. Author ID: 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546. SPIN-код: 6301-3612.

Синилкин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Scopus ID: 6506263379. Researcher ID: C-9282-2012. ORCID: 0000-0001-6351-6408. SPIN-код: 7254-3474.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

DETECTION OF SENTINEL LYMPH NODES IN ORGAN-PRESERVING TREATMENT FOR INVASIVE CERVICAL CANCER

A.L. Chernyshova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, B.I. Chernov¹, I.G. Sinilkin¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: alacher@list.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky Tract, 634050-Tomsk, Russia.

E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru²

Abstract

For early stages of cervical cancer, minimally invasive surgery leads to more beneficial outcomes compared to results of more extensive surgery. In this connection, the studies that focus on the assessment of the efficacy of organ-preserving and functionally-sparing approaches to surgical treatment of cervical cancer are of great significance. Sentinel lymph node (SLN) biopsy is the preferred method for assessing pelvic nodal basin status in patients with early stage cervical cancer. The concept of sentinel lymph nodes is especially relevant in cases where the status of lymph nodes is the most important factor in the expediency of performing organ-preserving or adjuvant treatment. The review highlights the problems of the clinical significance of SLN biopsy in detection of metastases that could not be detected using traditional techniques. The diagnostic

effectiveness of various routes of tracer injection for SLN visualization was assessed. The comparative results of the use of radiopharmaceuticals used either alone or in combination with blue dye for identification of SLNs were shown. The innovative technique for SLN detection were presented.

Key words: cervical cancer, radiopharmaceuticals, sentinel lymph nodes.

REFERENCES

- Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Chernov V.I., Sinilkin I.G. The possibility of identifying sentinel lymph nodes in patients with gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2009; 4: 27–31. [in Russian]
- How J., Gotlieb W.H., Press J.Z., Abitbol J., Pelmus M., Ferenczy A., Probst S., Gotlieb R., Brin S., Lau S. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Jun; 137 (3): 436–42. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.004.
- Jewell E.L., Huang J.J., Abu-Rustum N.R., Gardner G.J., Brown C.L., Sonoda Y., Barakat R.R., Levine D.A., Leitao M.M.Jr. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014 May; 133 (2): 274–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.028.
- Baggish M.S., Karram M.K. Atlas of pelvic anatomy and gynecological surgery. London: Elsevier Ltd., 2009. 1172. [in Russian]
- Höckel M., Horn L.C., Tetsch E., Eibenkel J. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol*. 2012 Apr; 125 (1): 168–74. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.12.419.
- Katki H.A., Kinney W.K., Fetterman B., Lorey T., Poitras N.E., Cheung L., Demuth F., Schiffman M., Wacholder S., Castle P.E. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*. 2011 Jul; 12 (7): 663–72. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70145-0.
- Mersin H., Yildirim E., Bulut H., Berberoğlu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Mar; 29 (2): 132–8.
- Vorobyeva L.I. Methods of carrying out lymphoscintigraphy. Saint Petersburg, 2010; 23. [in Russian]
- Oda Y., Todo Y., Hanley S., Hosaka M., Takeda M., Watari H., Kaneuchi M., Kudo M., Sakuragi N. Risk factors for persistent low Bladder Compliance After Radical Hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jan; 21 (1): 167–72. doi: 10.1097/IGC.0b013e318204c3df.
- Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanasiev S.G., Chernyshova A.L., Shatokhina O.V., Frolova A.E., Zhou Z., Wang W. Serum adipokines and their receptors in endometrial and colon cancer patients: Relationship with tumor invasion and metastasis. *Vopr Onkol*. 2015; 61 (4): 619–23.
- Kadkhodayan S., Hasanadeh M., Treglia G., Azad A., Yousefi Z., Zarifmahmoudi L., Sadeghi R. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Jan; 41 (1): 1–20. doi: 10.1016/j.ejso.2014.09.010.
- Niikura H., Okamoto S., Otsuki T., Yoshinaga K., Utsunomiya H., Nagase S., Takano T., Ito K., Watanabe M., Yaegashi N. Prospective Study of Sentinel Lymph Node Biopsy Without Further Pelvic Lymphadenectomy in Patients With Sentinel Lymph Node–Negative Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Sep; 22 (7): 1244–50. doi: 10.1097/IGC.0b013e318263f06a.
- Yamashita T., Katayama H., Kato Y., Nishiwaki K., Hayashi H., Miyokawa N., Sengoku K. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Aug; 19 (6): 1113–8. doi: 10.1111/IGC.0b013e318a83d65.
- Noyes N., Knopman J.M., Long K., Coletta J.M., Abu-Rustum N.R. Fertility considerations in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2011 Mar; 120 (3): 326–33. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.09.012.
- Dabbagh Kakhki V.R., Jangjoo A., Tavassoli A., Asadi M., Sadri K., Fatahi Masoom A., Sadeghi R. Sentinel node mapping for early breast cancer patients using 99mTc-phytate: Single center experience on 165 patients. *J Nucl Med*. 2012; 20 (2): 25–29.
- Lennox G.K., Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2017 Jan; 144 (1): 16–20. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.337.
- Mathevet P., Lecuru F., Magaud L., Bouttite F. 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. *Gynecol Oncol*. 2017; 145 (1): 2–3.
- Nishio H., Fujii T., Sugiyama J., Kuji N., Tanaka M., Hamatani T., Miyakoshi K., Minegishi K., Tsuda H., Iwata T., Tanaka K., Fukuchi T., Takehara Y., Yoshimura Y., Aoki D. Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early-stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies. *Hum Reprod*. 2013 Jul; 28 (7): 1793–8. doi: 10.1093/humrep/det118.
- Rob L., Robova H., Halaska M.J., Hruza M., Skapa P. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Jul; 13 (7): 861–70. doi: 10.1586/14737140.2013.811147.
- Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G., Chernov V.I., Lyapunov A.Yu. Optimization of the extent of surgery in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer (the role of sentinel lymph nodes study). *Problems of Oncology*. 2016; 62 (6): 807–811. [in Russian]
- Ohba Y., Todo Y., Kobayashi N., Kaneuchi M., Watari H., Takeda M., Sudo S., Kudo M., Kato H., Sakuragi N. Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2011 Jun; 16 (3): 238–43. doi: 10.1007/s10147-010-0171-5.
- Ionescu S., Bratucu E., Straja N.D., Simion L., Marincas M., Prunoiu V., Chitoran E., Rotaru V., Alecu M., Lazar A.M. Recurrence rates after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. *Surgical Oncol*. 2016; 42 (9): 158.
- Lu Q., Zhang Y., Wang S., Guo S., Guo H., Zhang Z., Liu C. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by total laparoscopic radical trachelectomy in stage IB1 cervical cancer. *Fertil Steril*. 2014 Mar; 101 (3): 812–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.001.
- Sun L.T., Ning C.P., Liu Y.J., Wang Z.Z., Wang L.D., Kong X.C., Tian J.W. Is transvaginal elastography useful in pre-operative diagnosis of cervical cancer? *Eur J Radiol*. 2012 Aug; 81 (8): e888–92. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.04.025.
- Varlamova N.V., Skuridin V.S., Nesterov E.A., Chernov V.I., Titskaya A.A. Studying Acute Toxicity of New Radiopharmaceutical 99mTc-Al2O3 Nanocolloids for Oncological Diagnostics. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2015; 78 (6): 26–29. [in Russian]
- Ramirez P.T., Pareja R., Rendón G.J., Millan C., Frumovitz M., Schmeler K.M. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol*. 2014 Jan; 132 (1): 254–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.004.
- Yunusova N.V., Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Koval V.D., Nedosekov V.V., Savenkova O.V. Relationship between the expression levels of PAPP-A metalloproteinase and growth and transcriptional factors in endometrial cancer. *Izv Akad Nauk Ser Biol*. 2013 May-Jun; (3): 284–91.
- Plante M., Gregoire J., Renaud M.C., Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol*. 2011 May 1; 121 (2): 290–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.345.
- Tax C., Rovers M.M., de Graaf C., Zusterzeel P.L., Bekkers R.L. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol*. 2015 Dec; 139 (3): 559–67. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.076.
- Onal C., Guler O.C., Reyhan M., Yapar A.F. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2015 Apr; 137 (1): 40–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.542.
- Du X.L., Sheng X.G., Jiang T., Li Q.S., Yu H., Pan C.X., Lu C.H., Wang C., Song Q.Q. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer*. 2011 May 2; 11: 157. doi: 10.1186/1471-2407-11-157.
- Ramirez P.T., Jhingran A., Macapinlac H.A., Euscher E.D., Munsell M.F., Coleman R.L., Soliman P.T., Schmeler K.M., Frumovitz M., Ramondetta L.M. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer. *Cancer*. 2011 May 1; 117 (9): 1928–34. doi: 10.1002/cncr.25739.
- Karakatsanis A., Christiansen P.M., Fischer L., Hedin C., Pistioli L., Sund M., Daskalakis K. The Nordic SentiMag trial: a comparison of superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc99 and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 157 (2): 281–94.

34. Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Shashova E.E., Koval' V.D., Chernysheva A.L., Asadchikova O.N. Regulation of insulin-like growth NF- κ B proteasome system in endometrial cancer. *Mol Biol (Mosk)*. 2012 May-Jun; 46 (3): 452–60.
35. Okugawa K., Kobayashi H., Sonoda K., Kaneki E., Kawano Y., Hidaka N., Egashira K., Fujita Y., Yahata H., Kato K. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J Clin Oncol*. 2017 Apr; 22 (2): 340–346. doi: 10.1007/s10147-016-1059-9.
36. Plante M. Bulky Early-Stage Cervical Cancer (2–4 cm Lesions): Upfront Radical Trachelectomy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Preserving Surgery: Which Is the Best Option? *Int J Gynecol Cancer*. 2015 May; 25 (4): 722–8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000410.
37. Wuntakal R., Papadopoulos A.J., Montalto S.A., Perovic M., Coutts M., Devaja O. Location of Sentinel Lymph Node in Cervical Carcinoma and Factors Associated With Unilateral Detection. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Nov; 25 (9): 1663–8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000539.
38. Robova H., Rob L., Halaska M.J., Pluta M., Skapa P. Review of Neoadjuvant Chemotherapy and Trachelectomy: Which Cervical Cancer Patients Would Be Suitable for Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Sparing Surgery? *Curr Oncol Rep*. 2015; 17 (5): 446. doi: 10.1007/s11912-015-0446-0.
39. Rob L., Robova H., Pluta M., Halaska M.J., Hrudá M., Skapa P., Charvat M. Oncologic outcome of less radical surgery versus radical hysterectomy C1 in small early stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2016; 141 (1): 122.
40. Mangler M., Lanowska M., Köhler C., Vercellino F., Schneider A., Speiser D. Pattern of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Jan; 24 (1): 130–4. doi: 10.1097/IGC.0000000000000012.
41. Maneo A., Sideri M., Scambia G., Boveri S., Dell'anna T., Villa M., Parma G., Fagotti A., Fanfani F., Landoni F. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol*. 2011 Dec; 123 (3): 557–60. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.009.

Received 27.07.17

Accepted 22.12.17

ABOUT THE AUTHORS

Alyena L. Chernyshova, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID Scopus: 55220758100. Researcher ID: C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811. SPIN-code: 2522-7513.

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia); Professor of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. Author ID: 7004921120. Researcher ID: C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: chernov@tnimc.ru. Researcher ID: B-6789-2016. Author ID: 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546. SPIN-code: 6301-3612.

Ivan G. Sinilkin, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. Scopus ID: 6506263379. Researcher ID: C-9282-2012. ORCID: 0000-0001-6351-6408. SPIN-code: 7254-3474.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests