

Інтраопераційна діагностика «сторожових лімфовузлів» з метою вибору техніки хірургічного лікування раку шлунка та матки

Р. П. Нікітенко, В. В. Грубнік, І. З. Гладчук, О. М. Степановічус

Одеський національний медичний університет

Intraoperative diagnosis of «sentinel lymph nodes» with objective to select the surgical procedure in gastric and uterus cancers

R. P. Nikitenko, V. V. Grubnik, I. Z. Gladchuk, O. M. Stepanovichus

Odessa National Medical University

Боротьба зі злоякісними новоутвореннями – одна з найважливіших проблем охорони здоров'я, актуальність якої визначається постійним зростанням захворюваності населення на рак, труднощами своєчасної діагностики, значними затратами на лікування, високим рівнем інвалідизації та смертності хворих. Онкологічна захворюваність і смертність від раку – це проблема всього світового суспільства. На превеликий жаль, перспективи поки що невтішні. Якщо темпи захворюваності зростатимуть і надалі, кількість осіб, які вперше захворіли на рак, у світі невдовзі сягне 20 млн., а кількість осіб, які померли від цієї хвороби – близько 10 млн. [1].

Досі причини виникнення пухлин в організмі людини не зовсім зрозумілі й неповністю вивчені. Існуючі гіпотези онкогенезу базуються на дії онкогенів зовнішнього середовища, утворенні онкогенів усередині організму через порушення обміну речовин, впливі різних вірусів на розвиток порушень у генетичному апараті клітин. Але й донині не вдається пояснити злоякісне переродження клітин. У той же час стає зрозумілим, що у процесі онкогенезу задіяні основні механізми клітинного розвитку [2]. Пухлинно перероджені клітини, які виникли в одному з органів, розповсюджуються, метастазують по всьому організму, що призводить урешті-решт до смерті.

Закономірності метастазування ракових клітин також вивчені недостатньо. Донедавна основною доктриною хірургічного лікування будь-якого органа було його повне видалення з обов'язковим видаленням усіх лімфатичних вузлів (ЛВ) як 1-го, так і 2-го та 3-го порядків, куди можуть метастазувати ракові клітини [3]. Вважається, що чим краще хірургічна техніка хірурга-онколога, то тим більш радикально він виконує операцію, тобто, окрім ураженого органа видаляє більшу кількість ЛВ, які його оточують. Сучасні протоколи хірургічного лікування ракових уражень різних органів містять рекомендацію щодо лімфодисекції в обсязі мінімум Д2, тобто повинні бути видалені всі ЛВ 1-го і 2-го порядків [4]. Це потребує виконання достатньо складних і травматичних хірургічних втручань, після яких у прооперованих пацієнтів нерідко виникають різні ускладнення, післяопераційні синдроми, значно знижуючи якість їх життя аж до інвалідизації.

У той же час у міру накопичення даних щодо ураження ЛВ раковим процесом виявилось, що при ранньому раку Т1/Т2 ураження ЛВ спостерігається максимум у 15 – 20%

пацієнтів, отже, у 80 – 85% пацієнтів із раннім раком радикальне видалення ЛВ зайве [4]. Лімфатичне контрастування і біопсія ЛВ тривалий час були стандартом лікування пацієнтів із меланою і раком молочної залози. Ретельне вивчення механізмів метастазування при цих видах раку довело, що спочатку уражаються певні ЛВ 1-го порядку, а потім ракові клітини розповсюджуються в інші ЛВ 1-го і у ЛВ 2-го порядку [5 – 7]. ЛВ, які зазнають ураження першими і є певним бар'єром для подальшого розповсюдження ракових клітин, назвали «сторожовими лімфовузлами» (СЛВ).

Згідно з доктриною СЛВ, сформульованою у 90-х роках минулого століття, якщо у СЛВ не виявляється ракове ураження, маловірогідно його виявлення у ЛВ 2-го і 3-го порядків. Це логічно привело до зменшення обсягу оперативного втручання: якщо у СЛВ немає ракових клітин, то й немає необхідності виконувати розширену лімфодисекцію.

Нині для виявлення СЛВ використовують радіоактивні маркери або барвники, частіше їх комбінацію [8, 9]. Як радіоактивний маркер застосовують колоїдний розчин ізотопу технецію – 99(Tc-99). За добу до операції препарат вводять у пухлину, через добу під час операції спеціальним детектором гамма-випромінення виявляють ЛВ, які накопичили радіоактивний препарат, їх і видаляють. Барвники (метиленовий синій, ізосульфат синій) вводять під час операції у тканини пухлини або у підслизовий шар навколо пухлини. Через 15 хв чітко спостерігаються забарвлені лімфатичні судини і СЛВ, які видаляють і направляють на гістологічне дослідження.

Останніми роками розроблено новий метод, заснований на ефекті люмінесценції барвника під впливом світла з певною довжиною хвилі, який широко впроваджується для лапароскопічних операцій. Для цих цілей використовують барвник індоціанін зелений, який вводять у кількості 1 – 2 мл навколо пухлини [10]. Через 15 хв визначаються забарвлені в зелений колір СЛВ. Після введення індоціаніну зеленого операційне поле освітлюють інфрачервоними променями, в яких лімфатичні судини і ЛВ люмінесціюють, що дозволяє їх швидко візуалізувати й видалити.

Після розроблення двох методик ідентифікації (фарбування хімічними речовинами та радіоізотопна індикація) інтраопераційна візуалізація СЛВ дала змогу проводити індивідуальну оцінку наявності метастатичного ураження регіонарних ЛВ під час операції, індивідуалізувати показання

до лімфодисекції та покращити віддалені результати оперативного лікування, адже за різними даними за допомогою існуючих методів у 95 – 100% пацієнтів виявляють СЛВ і у 95 – 98% пацієнтів визначають ракове ураження СЛВ [11 – 13].

Наразі концепція СЛВ, який першим отримує лімфу від первинної пухлини, широко обговорюється у спільноті хірургів–онкологів. Відомо, що метастазування у лімфатичну систему є типовим для злоякісних пухлин епітеліального походження, зокрема раку шлунка і матки. Наявність і кількість метастатично уражених ЛВ вважається важливим фактором прогнозу перебігу захворювання, критичним для стадіювання та призначення ад'ювантного лікування. Техніка визначення СЛВ при меланомі шкіри та раку молочної залози добре розроблена, однак можливість застосування концепції СЛВ при раку шлунка й матки все ще активно досліджується.

Незважаючи на зниження захворюваності у більшості країн світу, рак шлунка залишається однією з багатьох не вирішених проблем охорони здоров'я та займає п'яте місце за статистикою онкологічної смертності (понад 900 000 нових смертей щорічно) [1]. Прогнози виживаності хворих із місцево–поширеним раком шлунка критично низькі навіть в економічно розвинених країнах, оскільки загальна виживаність становить менше 25%, незважаючи на розширені обсяги оперативних втручань. Але завдяки вдосконаленню методів діагностики і впровадженню скринінгових програм кількість хворих із раннім раком прогресивно зростає, а в Японії і Південній Кореї частота виникнення раннього раку шлунка перевищує 50% [14, 15].

Застосування при ранньому раку шлунка мініінвазивних технологій, які вперше впровадили японські хірурги, засновано саме на концепції СЛВ [3]. У ході багатоцентрового дослідження у більш ніж 100 японських клініках виявити СЛВ вдалося у 90 – 100% хворих, а точність визначення їх ураження метастатичними раковими клітинами становила 85 – 100% [16]. У мета–аналізі, який охоплює 38 досліджень за участю понад 2000 пацієнтів із раннім раком шлунка, наведені дані, що точність виявлення СЛВ становила 94%, а точність визначення їх ракового ураження – 92% [17]. У разі застосування двох методів визначення СЛВ (барвник + радіоізотоп) точність виявлення СЛВ сягає 100% [16]. При цьому виділяють 5 основних шляхів лімфовідтоку: вздовж головних шлункових артерій, вздовж лівої і правої шлункових артерій, правої і лівої шлунково–ободових артерій, а також по ходу артерій, які живлять задню стінку шлунка.

Підтвердження концепції СЛВ при ранньому раку шлунка дало підставу японським хірургам змінити тактику вибору обсягу оперативного втручання. При ранньому раку шлунка спочатку проводять виявлення СЛВ і їх видаляють. Якщо за даними термінового гістологічного дослідження визначено ракове ураження СЛВ, виконують стандартну субтотальну резекцію шлунка або гастректомію з лімфодисекцією в обсязі Д2. Якщо у СЛВ ракові клітини не виявлені, виконують функціональнозберігаючу операцію на шлунку: сегментарну пілорозберігаючу резекцію шлунка, проксимальну резекцію шлунка, висічення стінки шлунка або комбіноване ендоскопічне висічення пухлини шлунка з прилеглими ЛВ [18, 19].

Хірургічне лікування раку шлунка, зокрема обсяг лімфодисекції, відрізняється в окремих хірургічних центрах. Згідно з міжнародними рекомендаціями лікування раку

шлунка оперативне втручання має супроводжуватися лімфодисекцією в обсязі Д2. Однак розширена лімфодисекція пов'язана зі збільшенням кількості післяопераційних ускладнень та смертності, тому актуальним є вивчення способів прогнозування метастатичного ураження регіонарних ЛВ при раку шлунка. Отже, точніша перед– та інтраопераційних методів визначення метастатичного ураження ЛВ при раку шлунка бракує, а на підставі виявлення СЛВ теоретично можна прогнозувати статус інших ЛВ та визначити показання до обсягу лімфодисекції [20]. На жаль, широкий лімфатичний відтік від шлунка призводить до частого виявлення «скіп»–метастазів до ЛВ 2–го рівня, які за даними літератури спостерігаються у близько 17% пацієнтів [21].

Однак є й інші дані, а саме: «скіп»–метастази виникають у 0,9 – 5,3% хворих. За даними рандомізованого дослідження В. Huang і співавторів, проведеного у 2011 р. [22], у якій взяли участь 207 хворих із раком шлунка, частота ураження перигастральних СЛВ становила 82,1%, але у 17,9% хворих відзначалось ураження віддалених груп ЛВ без ураження СЛВ («мігруючі» метастази). Отже, контрастування та біопсія СЛВ є однією із сучасних концепцій, яка поєднала прагнення до оптимізації лікування, покращення виживаності та досягнення максимально високої якості життя хворих.

Одним із показників чутливості методу є наявність помилково негативних результатів, тобто розбіжність між негативним результатом експрес–дослідження СЛВ та наявністю метастатичного ураження ЛВ при остаточному патогістологічному дослідженні. Помилково негативні результати дослідження виникають при метастатичному ураженні клітковини, що оточує СЛВ, через блок відтоку лімфи у хворих із недиференційованим раком. З метою більш точної ідентифікації СЛВ та зменшення кількості помилково негативних результатів запропонована методика дисекції лімфатичного блоку, коли видаляють усі лімфатичні компоненти в зоні фарбування з подальшим виділенням контрастованого вузла з блоку тканин [23].

Значний інтерес викликає визначення СЛВ при гінекологічній патології. Рак тіла матки (РТМ) займає сьоме місце у структурі захворюваності жінок на злоякісні пухлини у світі [1]. Незважаючи на те, що хірургічний метод є основним у лікуванні РТМ, у 5 – 15% хворих операція неможлива через тяжкі супутні соматичні захворювання [24]. Завдяки удосконаленню хірургічної техніки, передопераційної підготовки і післяопераційного лікування, розвитку анестезіології і реаніматології поступово зменшується кількість хворих із РТМ, які не можуть бути оперовані через соматичні протипоказання. Варто відмітити і той факт, що хірургічне лікування при РТМ на сьогодні не має ефективних альтернатив. За даними Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (FIGO) 5–річна загальна виживаність після проведення променевої терапії за радикальною програмою при РТМ становить лише 48,6% [25].

Але хірургічне лікування РТМ зазнало значних змін. Перший етап при ранньому РТМ – ревізія черевної порожнини, виконання змивів з очеревини для цитологічного дослідження, екстирпація матки з додатками, біопсія підозрілих ділянок очеревини й утворень – особливих суперечок не викликає. Основні дискусії тривають щодо стану регіонарних ЛВ у хворих із раннім РТМ, частка яких становить 70 – 75% усіх хворих із раком матки [25].

Запропонувавши класифікацію хірургічних стадій РТМ,

FIGO визначила рекомендації для їх оцінки, згідно з якими слід проводити ревізію тазових і парааортальних ЛВ. У зв'язку з відносно низькою частотою метастатичної інфільтрації ЛВ, що відмічається у більшості пацієнток із РТМ, з одного боку, і ускладненнями, пов'язаними з лімфаденектомією, з іншого, залишається суперечливим питання щодо існування однозначної терапевтичної користі, яка перевищує можливі ризики і небажані явища, пов'язані з даною процедурою [26]. Нині широко застосовують стратегію «все або нічого», інтраопераційно класифікуючи патологічні фактори ризику за даними гістологічного аналізу тканин матки [26]. Однак результати цієї стратегії неоптимальні і супроводжуються значною частотою гіпер- і гіподіагностики [27]. У цьому контексті дисекція СЛВ при РТМ є корисним і грамотним підходом до даної проблеми [28].

Тривалий час основним методом виявлення СЛВ залишався комбінований – введення радіоактивного колоїдного розчину Тс-99 і/або розчину метиленового синього, за якого рівень достовірності визначення вузлів наближався до 80% [29]. В останнє десятиріччя для цих цілей застосовують барвник індоціанін зелений, після введення якого операційне поле освітлюють інфрачервоним світлом (відбувається люмінесцентний ефект), що дозволяє швидко візуалізувати і видалити лімфатичні судини і ЛВ. Рівень достовірності методу – 95 – 100% [30 – 32].

Згідно з рекомендаціями американської організації National Comprehensive Cancer Network з 2014 р. біопсію СЛВ вперше було включено для діагностики і лікування раку ендометрію. Вказано, що дослідження СЛВ може привертати увагу до хірургічного стадіювання карциноми ендометрію за відсутністю ознак ураження ЛВ за даними передопераційного обстеження, а також у разі виключення розповсюдження пухлинного процесу за межі матки, що виявляється інтраопераційно [32].

Ретроспективне дослідження M. Plante і співавторів [33] продемонструвало багатообіцяючі результати застосування індоціаніну зеленого у 50 пацієнток із раком тіла і шийки матки. Згідно з результатами дослідження, загальна частота виявлення ЛВ становила 96% (у 48 із 50), двобічної візуалізації – 88% (у 44 із 50), а чутливість і специфічність методу дорівнювали 100%. Отже, такі результати дають підстави припустити, що дисекції СЛВ достатньо для діагностики залучення ЛВ до пухлинної прогресії у гінекологічних пацієнток із низьким і проміжним ступенем ризику та вирішення питання щодо проведення ад'ювантної хіміотерапії без необхідності тазової лімфаденектомії.

Методика визначення СЛВ за допомогою індоціаніну зеленого проста у використанні, оскільки не потребує попередньої передопераційної підготовки. Уся процедура проводиться безпосередньо перед операцією або під час неї, тому пацієнтка, яка перебуває у стані наркозу, не відчуває додаткового дискомфорту [30].

Якісне зображення у білому світлі з роздільною здатністю в режимі високої чіткості дозволяє ідентифікувати лімфатичні протоки і вузли навіть у разі їх нестандартного розміщення, а також при надлишковому розвитку жирової тканини та в умовах адгезивного процесу.

Чимало суперечок викликає питання найбільш ефективного алгоритму введення індикатора. Більшість авторів вважають ін'єкцію у струму шийки матки кращим варіантом, при цьому частота детекції становить 85 – 100% [33 – 35]. Е.

С. Rossi і співавтори [36] порівняли цей метод з введенням препарату у дно тіла матки під контролем гістероскопії у 29 пацієнток. При цьому корпоральний шлях продемонстрував низький рівень детекції (33%), який автори пояснили високою частотою ін'єкцій індикатора за межі органа, більш тривалою «кривою навченості» і використанням малих доз препарату. А. Ditto і співавтори [37] візуалізували СЛВ у 95% пацієнток у разі введення індикатора під лапароскопічним контролем із забезпеченням достатнього тиску в порожнині матки при гістероскопії. Цей метод має очевидні незручності, але він забезпечує достовірно кращу візуалізацію парааортальних СЛВ, що продемонстрували дослідження В. Cormier і співавторів [35]. Оцінивши дані більш ніж 1500 процедур введення індоціаніну зеленого, вони відмітили, що при застосуванні корпорального методу парааортальні СЛВ виявлені у 39% хворих, тоді як цервікальний шлях забезпечив їх візуалізацію у 17% хворих. Слід відмітити, що оцінка парааортальних ЛВ має значення при пізніх стадіях захворювання і при пухлинах із високим ризиком лімфогенного метастазування.

Як правило, достатньо декількох хвилин, аби препарат накопився у регіонарних ЛВ. Загалом у дослідженнях час від введення індоціаніну зеленого до початку лімфодисекції становив 10 хв [30, 33, 36], однак, враховуючи нечисленність подібних праць, неможливо визначити оптимальний час для картирування. Тривалість дії препарату описана у низці публікацій і, як відмічено, вона не перевищує 69 хв. Лімфовідтік від матки достатньо складний. Основний шлях дренажу лімфи – парацервікальний, але був описаний також варіант відтоку безпосередньо в парааортальні колектори через протоки по ходу гонадних судин [38].

Звідси постає питання щодо найефективнішого способу введення флуоресцентного препарату. Ряд авторів [39, 40] стверджує, що введення індоціаніну зеленого безпосередньо в шийку матки різко знижує частоту виявлення залучення парааортальних ЛВ до відтоку лімфи від матки і пропонують доповнювати введення препарату в міометрій дна матки через цервікальний канал. Слід відмітити, що ізольоване ураження парааортальних ЛВ – рідкісне явище (1–3%) [41]. Навіть у пацієнток із високим ризиком лімфогенного метастазування частота виявлення злоякісних клітин у віддалених ЛВ не перевищує 14% [35]. Методика визначення СЛВ дозволяє виявити і видалити вузли з найбільшим ризиком злоякісного ураження і уникнути збільшення обсягу лімфодисекції.

Таким чином, огляд численних досліджень підтверджує, що концепція СЛВ є правильною для різних локалізацій раку. Накопичений досвід подібних органозберігаючих операцій при ранньому раку шлунка довів, що 5–річна виживаність була такою ж, як і при резекції шлунка з радикальною лімфодисекцією [3]. У той же час після органозберігаючих операцій якість життя пацієнтів практично не відрізнялась від якості життя здорових людей: не було проявів постгастрорезекційних синдромів, демпінг-синдрому, рефлюкс-гастриту, втрати маси тіла та інших післяопераційних ускладнень.

При РТМ СЛВ виявляють у 62 – 100% пацієнток [42]. За даними В. Cormier і співавторів [43] у разі точного введення маркерів СЛВ можна виявити у 95% хворих, що в подальшому впливатиме на вибір обсягу лімфодисекції. Удосконалення методів виявлення СЛВ на ранніх стадіях

хвороби уможливить відмову від надрадикальних, травматичних операцій [3]. При цьому 5-річна безрецидивна виживаність становить 97% [44].

В арсеналі лікувальних методів при раку менше за обсягом втручання виявляється більш результативним. При застосуванні менших розрізів і видаленні меншої кількості ЛВ покращуються хірургічні результати, зменшується об'єм крововтрати, скорочуються терміни госпіталізації і прискорюється процес відновлення. Забезпечуючи такі ж онкологічні результати, що як і відкриті хірургічні операції, мініінвазивні підходи завдяки ультрастадіюванню надають можливість отримати найточнішу інформацію щодо патології, яка потребує лікування, і сприяють визначенню нетипових лімфатичних судин, які походять із сигнальних ЛВ, розміщених у незвичному місці. Враховуючи ці переваги, дисекція СЛВ у поєднанні з мініінвазивним підходом сприятиме покращенню функціональних результатів завдяки зниженню вірогідності лімфовідтоку нижніх кінцівок, а також гарному косметичному ефекту з огляду на відсутність великих розрізів.

Інтраопераційна діагностика СЛВ має важливе значення для прогнозування і вибору оптимальної лікувальної тактики при раку шлунка і тіла матки. Методика визначення СЛВ із застосуванням індоціаніну зеленого є перспективною для забезпечення адекватного інтраопераційного стадіювання й оптимізації обсягу та тривалості операції без ризику для онкологічної радикальності. Впровадження даного алгоритму в концепцію лікування цих видів раку значно знизить ризик післяопераційних ускладнень, пов'язаних із лімфаденектомією, без негативних явищ для прогнозування перебігу захворювання.

Сьогодення потребує як удосконалення методів виявлення і видалення СЛВ, так і методів їх гістологічного дослідження. Накопичені дані доводять, що частота помилково негативних результатів становить 10 – 30%, а при використанні методик імуногістохімії вона може бути знижена до 5% [45]. Застосування генетичних біомаркерів у майбутньому суттєво підвищить точність виявлення мікрометастазування. Закони виникнення росту й розповсюдження ракових клітин у людському організмі згідно з філософією розвитку життя повинні бути схожими для різних локалізацій пухлин. Відтак робота з виявлення і дослідження СЛВ наразі є дуже важливою, а в майбутньому це дозволить радикально змінити хірургічні підходи до лікування раних форм раку.

Підтвердження

Фінансування. Власні кошти.

Інформація про внесок кожного учасника. Усі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису.

Конфлікт інтересів. Автори, які взяли участь в цьому дослідженні, декларують відсутність конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Згода на публікацію. Усі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Perasso B. How cancer is spreading in the world. BBC News [Интернет]. 2016 Feb 5. Available from: https://www.bbc.com/ukrainian/health/2016/02/160205_cancer_top10_vc. [In Ukrainian].
2. Bondar HV, Shevchenko AI, Halaichuk II, editors. *Onkolohiia*. Kyiv: Medicina; 2019. 518 s. ISBN: 978-617-505-731-5. [In Ukrainian].

3. Grubnik VV, Ilyashenko VV, Grubnik YuV, Nykytenko RP, Shapovalova KI. Sentinel lymph nodes concept in early gastric cancer. *Surgery of Ukraine*. 2018;(2): 98–101. doi: 10.30978/SU2018298. [In Ukrainian].
4. Grubnik VV, Nikitenko RP. Conception of “Sentinel Lymphatic Nodes” in Oncology. *Integrative Anthropology*. 2018;(1):50–4. [In Russian].
5. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, Tomei D, Carli F, Garrone E, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Dissection in Node-Negative Early-Stage Breast Cancer: 15-Year Follow-Up Update of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2494–500. doi: 10.1245/s10434-016-5177-4.
6. Pasquali S, Haydu LE, Scolyer RA, Winstanley JB, Spillane AJ, Quinn MJ, et al. The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. *Ann Surg*. 2013;258(1):152–7. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828421e1.
7. Vitali GC, Trifirò G, Zonta M, Pennacchioli E, Santoro L, Travaini LL, et al. Lymphoscintigraphy in clinical routine practice: Reproducibility and accuracy in melanoma patients with a long-term follow-up. *Eur Surg Oncol*. 2014; 40(1):55–60. doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.003.
8. Baker JL, Pu M, Tokin CA, Hoh CK, Vera DR, Messer K, et al. Comparison of [(99m)Tc]tilmanocept and filtered [(99m)Tc]sulfur colloid for identification of SLNs in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):40–5. doi: 10.1245/s10434-014-3892-2.
9. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):757–67. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00141-8.
10. Schaafsma BE, Verbeek FP, van der Vorst JR, Hutteman M, Kuppen PJ, Frangioni JV, et al. Ex vivo sentinel node mapping in colon cancer combining blue dye staining and fluorescence imaging. *J Surg Res*. 2013;183(1):253–7. doi: 10.1016/j.jss.2013.01.003. Erratum in: *J Surg Res*. 2014;189(1):192. PMID: 23391167; PMCID: PMC3824623.
11. van der Pas MH, Ankersmit M, Stockmann HB, Silvis R, van Grieken NC, Bril H, et al. Laparoscopic sentinel lymph node identification in patients with colon carcinoma using a near-infrared dye: description of a new technique and feasibility study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013;23(4):367–71. doi: 10.1089/lap.2012.0407.
12. Davydov MI, Ter-Ovanesov MD, Abdihakimov AN, Marchuk VA. Stomach cancer: preoperative evaluation and relevant aspects of staging. *Practical oncology*. 2001;(3): 18–24. [In Russian].
13. Karube T, Ochiai T, Shimada H et al. Detection of sentinel lymph nodes in gastric cancers based on immunohistochemical analysis of micrometastases. *J Surg Oncol*. 2004;87(1):32–8. doi: /10.1002/jso.20077.
14. Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(1):1–9. doi: 10.4240/wjgs.v7.i1.1.
15. Tanaka H. Advances in cancer epidemiology in Japan. *Int J Cancer*. 2014;134(4):747–54. doi: 10.1002/ijc.28519. doi:10.1002/ijc.28519.
16. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, Natsugoe S, Terashima M, Murakami N, et al. A prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3704–10. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3789.
17. Wang Z, Dong ZY, Chen JQ, Liu JL. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1541–50. doi:10.1245/s10434-011-2124-2.
18. Takeuchi H, Kitagawa Y. New sentinel node mapping technologies for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):522–32. doi: 10.1245/s10434-012-2602-1.
19. Takeuchi H, Oyama T, Kamiya S, Nakamura R, Takahashi T, Wada N, et al. Laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with sentinel node mapping for early gastric cancer. *World J Surg*. 2011;35(11):2463–71. doi: 10.1007/s00268-011-1223-3.
20. Cozzaglio L, Bottura R, Di Rocco M, Gennari L, Doci R. Sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: possible applications and limits. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Jan;37(1):55–9. doi: 10.1016/j.ejso.2010.10.012.
21. Li C, Kim S, Lai JF, Oh SJ, Hyung WJ, Choi WH, et al. Solitary lymph node metastasis in gastric cancer. *J Gastrointest. Surg*. 2008;12:550–4. doi: 10.1007/s11605-007-0285-x.
22. Huang B, Wang Z, Sun Z, Zhao B, Xu H. A novel insight of sentinel lymph node concept based on 1–3 positive nodes in patients with pT1–2 gastric cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:18. doi: 10.1186/1471-2407-11-18.

23. Schepotin IB, Rosumey DO, Kolesnik OO, Lukashenko AV, Gukov Yu O, Engel OT, et al. Exploring the possibility and accuracy of sentinel lymph node detection in gastric cancer surgical treatment. *Clinical Oncology*. 2011;(Special issue 1):68–71. [In Ukrainian].
24. Linchevskiy OV, Kovalov OO, Kolesnyk OO, Beznosenko AP, editors. *Malignancies in Ukraine (analytical and statistical manual)*. Kyiv – 2019. *Practical oncology*. 2019;2(2):50–109. doi: 10.22141/2663–3272.2.2.2019.176034. [In Ukrainian].
25. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:S105–43. doi: 10.1016/S0020–7292(06)60031–3.
26. Papadia A, Muller MD. *Lymphadenektomie mit NIR / ICG-Fluoreszenz-bildgebung bei gynäkologischen malignen Neoplasien*. Moskau: Citi-Print; 2018. 22 s. ISBN 978–3–89756–944–7.
27. Sala P, Morotti M, Menada MV, Cannavino E, Maffeo I, Abete L, Fulcheri, et al. Intraoperative frozen section risk assessment accurately tailors the surgical staging in patients affected by early-stage endometrial cancer: the application of 2 different risk algorithms. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1021–6. doi: 10.1097/IGC.000000000000145.

Надійшла 30.01.2020