

Радиоизотопная лимфосцинтиграфия при раке предстательной железы: современный взгляд на проблему

Р.В. Новиков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Сведения об авторе:

Новиков Р.В. – к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины,

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: novikov-spb@mail.ru

Novikov R.V. – PhD, senior scientist of scientific department of radiation oncology and nuclear medicine N.N. Petrov Institute Oncology, e-mail: novikov-spb@mail.ru

В XIX веке Virchow сформулировал теорию о том, что лимфатические узлы (ЛУ) осуществляют фильтрацию частиц из лимфы [1]. Логичным продолжением этой теории явилась разработка W.S. Halsted методики радикальной мастэктомии, которая впервые включила в себя регионарную лимфаденэктомию [2]. Дальнейшее развитие представления о системной лимфогенной диссеминации опухолевых клеток получили в работах американского ученого В. Fisher [3]. Его исследования показали, что в опухолевый процесс могут вовлекаться как регионарные ЛУ (РЛУ), так и отдаленные, определяя системный характер заболевания, и что этот процесс чаще всего носит последовательный характер. Это послужило поводом к началу дискуссии об объемах лимфодиссекции как процедуры, часто выполняемой в необоснованно больших границах и сопровождающейся достаточно высоким уровнем осложнений. Таким образом, возникли предпосылки к развитию концепции «сигнального лимфатического узла» (СЛУ), позволяющей при помощи минимально инвазивного вмешательства выявлять occultные метастазы в ЛУ [4].

Целью исследования явился анализ современной научно-практической литературы, посвященной во-

просам изучения лимфатического оттока предстательной железы (ОПЖ) при помощи радионуклидных методов диагностики для определения тактики лечения больных раком предстательной железы (РПЖ).

Первоначально термин «сторожевой» или «сигнальный» применительно к ЛУ был использован L. R. Braithwaite в 1923 году [5]. Он описал увеличенные брызжеечные узлы, дренирующие сегмент тонкой кишки при воспалительном процессе, назвав их «сигнальными железами». Понятие СЛУ в классическом его понимании (онкологический процесс) впервые было введено Е.А. Gould и соавт. у восьми пациентов с опухолями паращитовидных желез [6]. Наличие «метастатического поражения лимфатического узла» по данным интраоперационной биопсии позволяло им принять решение о выполнении широкой лимфодиссекции шеи, как этапа радикальной паратиреоидэктомии.

Исследователем, который внес огромный вклад в развитие современных представлений о СЛУ и, по сути сформулировавшим основные принципы этой концепции, является парагвайский уролог R.M. Cabanas [7]. Особенностью рака полового члена является крайне редкое наличие отдаленных метастазов без первичного поражения регионар-

ных (паховых) ЛУ. Данная локализация является практически идеальной моделью для изучения лимфатического оттока с учетом концепции СЛУ. Автор представил результаты лечения 100 пациентов с раком полового члена и показал низкий процент поражения ЛУ более высокого порядка при отсутствии вовлечения в процесс ЛУ первого порядка, определенного им как «сторожевой». Последующие наблюдения доказали важную практическую значимость концепции: 5-летняя выживаемость у прооперированных больных составила 90,0%, 70,0% и 50,0% в группах, где СЛУ были интактными, у пациентов с поражением только СЛУ и в группе с наличием метастазов в ЛУ помимо сигнальных, соответственно [8].

Таким образом, СЛУ – это узел в который в первую очередь осуществляется отток лимфы от органа с учетом анатомических особенностей его лимфатической системы и, в случае опухолевого поражения, являющийся первым барьером на пути распространения опухолевых клеток.

D.L. Morton и соавт. первыми использовали прокрашивание лимфатических путей голубым красителем у пациентов с меланомой кожи для определения СЛУ с учетом индивидуальных особенностей лимфоотока, что принципиально отличалось от работ R.M. Cabanas,

основанных исключительно на анатомо-топографических ориентирах [9]. Годом позже были представлены похожие результаты, полученные при помощи радиоизотопной лимфосцинтиграфии (РЛСГ) при меланоме кожи и раке молочной железы [10]. Эти работы легли в основу создания современной методики определения СЛУ.

В настоящее время определение СЛУ с их биопсией опробовано практически при всех солидных неоплазиях и при ряде из них (меланоме, раке молочной железы) вошло в современные стандарты диагностики и стадирования [11,12]. Дальнейшее развитие концепции СЛУ стало возможным благодаря разработке новых радиофармпрепаратов (РФП) (нанокolloиды), использованию эндоскопических гамма-зондов и применению гибридных методов молекулярной визуализации – однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией (ОФЭКТ/КТ/МРТ) [13].

Определение СЛУ у больных РПЖ началось в 1998 году с работ немецких исследователей F.Wawroschek и соавт., благодаря которым методика стала соответствовать современным требованиям [14]. Введение РФП в периферическую зону ПЖ по предложенной ими методике у пациентов перед радикальной простатэктомией (РПЭ) позволило визуализировать пути оттока лимфы в 97,0% случаев и дать новое определение СЛУ: все радиоактивные ЛУ, выявленные на различных этапах диагностики и лечения. Существует определение СЛУ на основе особенностей фармакодинамики РФП, в соответствии с которыми сигнальным можно считать узел, накапливающий активность, превышающую фоновую в десять раз [15]. На наш взгляд, наиболее оптимальным является определение Н. Kizu и соавт.: СЛУ является ЛУ, получающий отток лимфы из зоны инъекции

РФП (локализации опухоли), визуализирующийся первым в отдельном бассейне оттока на ранней (15 мин) лимфосцинтиграмме и/или поздней РЛСГ (и/или ОФЭКТ/КТ) в новых бассейнах оттока, в которых СЛУ не визуализировался на предыдущих (ранних) изображениях [16].

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Современный вариант определения СЛУ при РПЖ реализуется посредством использования лимфотропного препарата (трейсера), вводимого в ткань ПЖ и последующей визуализацией лимфатических путей. С этой целью могут быть использованы различные препараты: РФП, красители и гибридные препараты.

Наибольшее распространение получили РФП – меченные ^{99m}Tc -коллоиды (альбумин, сульфат или фитат), главной отличительной особенностью которых является размер частиц (от 2 до 1500 нм), определяющий особенности их оттока и распространение в пределах ЛУ [17]. Второй подход к визуализации СЛУ – использование оптических агентов (красителей). Применение наиболее распространенного красителя при различных солидных неоплазиях, которым является голубая краска, в случае РПЖ ограничено из-за того, что препарат вызывает окрашивание операционного поля при РПЭ. К. Motomura и соавт. ввели в практику новый флуоресцентный агент – зеленый индоцианин, который дает свечение в спектре ближней инфракрасной области [18]. Этот препарат не виден для глаза и для визуализации с его помощью ЛУ используются флуоресцентные камеры, чаще лапароскопические. Несмотря на то, что излучение ближней инфракрасной области обладает лучшей по

сравнению со светом коротковолнового спектра проникающей способностью, распространение флуоресцентного сигнала зеленого индоцианина в тканях ограничено несколькими миллиметрами [19].

Новым направлением в радиолимфосцинтиграфии (РЛСГ) стала разработка гибридных препаратов, состоящих из «классического» ^{99m}Tc -нанокolloида и зеленого индоцианина. В 2011 году Н.G. van der Poel и соавт. впервые использовали гибридный агент для определения СЛУ в ходе робот-ассистированной биопсии у больных РПЖ [20]. Преимущества данного подхода заключаются в следующем: зеленый индоцианин препятствует агрегации нанокolloида в макроструктуры, сохраняя тем самым его проходимость по микрососудам; комбинированный препарат обладает относительно большими размерами.

Это при фагоцитозе его макрофагами позволяет лучше удерживаться в СЛУ, обеспечивая специфичность, характерную для зеленого индоцианина. Оценивая применение гибридных препаратов можно сделать вывод, что регистрация радиоактивного сигнала более предпочтительна при предоперационном определении топографии СЛУ, в то время как регистрация флуоресцирующих ЛУ имеет преимущества в ходе их поиска интраоперационно.

При разработке методики определения СЛУ важным вопросом является выбор активности РФП и времени выполнения исследования после его введения. Ретроспективный анализ 36 исследований, проведенных с 1999 по 2014 гг., показывает, что активность РФП, достаточная для адекватной визуализации путей лимфооттока ПЖ находится в интервале от 60 МБк до 300 МБк и в среднем составляет 200 МБк, а время выполнения предоперационной планарной РЛСГ (ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ) – от 10 минут до трех часов [21]. Подавляющее

большинство исследователей рекомендуют выполнять первичное исследование через 2-3 часа после введения препарата, а интраоперационное исследование СЛУ – через 5-24 часа (чаще 18-24 часа).

До сих пор остается нерешенным вопрос выбора методики введения препарата в ткань ПЖ. Чаще всего введение осуществляется промежностным или трансректальным путем, реже другими, например, трансуретрально с помощью цистоскопа [20,22,23]. Большинство исследователей предлагают подкапсульное введение препарата в периферическую зону ПЖ, что обусловлено высокой плотностью лимфатических микрососудов в этой части органа [20,24]. Существует так же представление о том, что для более адекватной оценки путей лимфооттока от ПЖ наиболее оптимальным способом является интрамуральное введение трейсера [25].

В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России ведутся исследования по разработке методики непрямои радиоизотопной простатолимфосцинтиграфии (НРПЛСГ) для адекватной визуализации СЛУ [26]. Принципиальным моментом предложенного подхода

является идея прецизионного интраперитуморального введения РФП. Реализация этого подхода достигается фьюжированием МР-изображений и 3D-УЗИ сканов ПЖ (патент на изобретение № 2564965, приоритет изобретения от 01.10.2014 г.) [27]. Основными этапами предложенной оригинальной методики являются следующие:

- в литотомической позиции в прямую кишку вводится трансректальный ультразвуковой датчик, входящий в специализированный брахитерапевтический комплекс фирмы «В-К Medical» (Дания), после обработки кожных покровов промежности раствором антисептика на «степер» устанавливается решетка;

- осуществляется трехмерное сканирование ПЖ; на основании полученных УЗ-сканов при помощи рабочей станции «Oncentra Prostate» (Nucletron) создается виртуальная трехмерная модель ПЖ;

- производится импорт в рабочую станцию данных диагностической МРТ ПЖ, выполненной накануне; посредством программного обеспечения выполняется фьюжирование УЗИ и МР-изображений. Далее выбирается и очерчивается мишень – опухолевый очаг, отчетливо видимый на МРТ, опреде-

ляются координаты введения иглы в соответствии с маркировкой решетки (рис. 1).

Для предоперационной (непрямой) визуализации лимфоколлекторов наиболее часто используют планарные сцинтиграфические камеры или однофотонные эмиссионные компьютерные томографы, позволяющие получать 3D-изображения. Преимуществом этих устройств является быстрое получение информации, дающее практически прямое представление об особенностях распространения РФП в РЛУ [21]. В последнее время большое распространение получили fusion-методы (ОФЭКТ/КТ, ОФЭКТ/МРТ). ОФЭКТ/КТ обладает большей чувствительностью в сравнении с планарной РЛСГ и ОФЭКТ, что подтверждается более высокой частотой определения СЛУ по сравнению со стандартными методиками (95,6-100%) [16, 21, 25]. Это достигается одновременным получением 3D-изображений двух модальностей: лимфосцинтиграммы и КТ (МРТ), дающей представление об анатомических структурах таза, в первую очередь магистральных сосудах.

Для интраоперационного (прямого) обнаружения СЛУ и их селективного удаления (биопсии) используются портативные и, что чаще и удобнее, эндоскопические (лапароскопические) гамма-щупы или флуоресцентные камеры [28,29]. Последним достижением в вопросах биопсии СЛУ помимо новых гибридных трейсеров явилось внедрение в клиническую практику навигационных систем, облегчающих интраоперационный поиск СЛУ [30,31].

ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ И БИПСИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

«Золотым стандартом» диагностики поражения РЛУ при РПЖ до сих пор считается открытая или

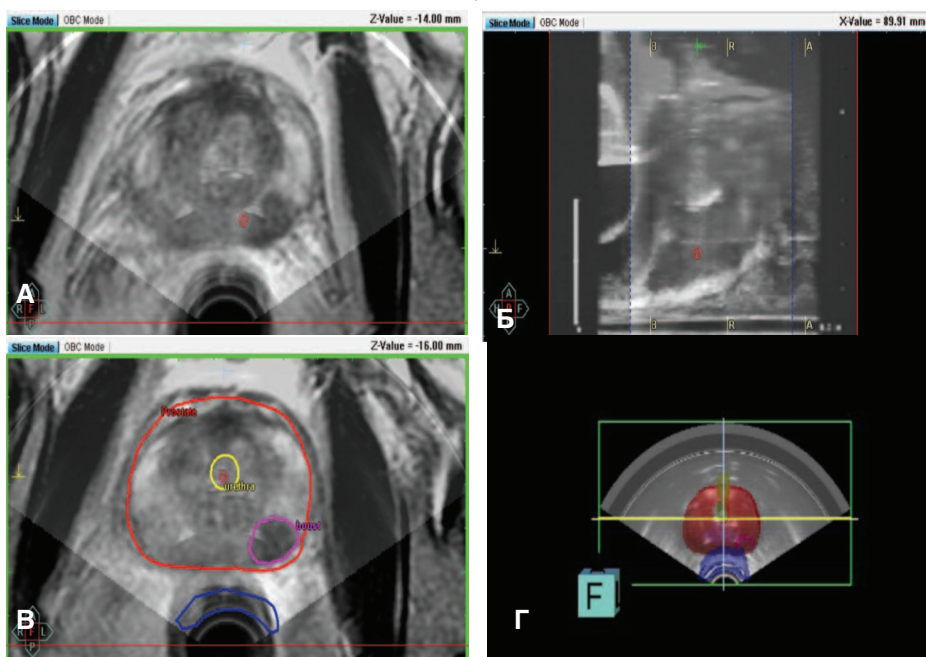


Рис. 1. Этапы определения места введения РФП: фьюжирование УЗИ и МР-сканов – поперечный (а) и сагитальный (б) срезы; очерченный очаг РПЖ (в) и трехмерная модель ПЖ с очагом (г).

лапароскопическая (роботическая) лимфаденэктомия [32]. В зависимости от объема удаленных ЛУ еще недавно выделяли несколько видов данного оперативного вмешательства: ограниченная, стандартная и расширенная. Однако исследования показали, что удаление ЛУ в пределах только запирающей ямки (ограниченная лимфаденэктомия) или в стандартных границах может сопровождаться недооценкой реального числа пораженных ЛУ в 50% случаев [32,33]. Накоплен достаточно большой материал, который позволяет по-новому взглянуть на расширенную лимфаденктомию (РЛАЭ). Рассматриваемое ранее как сугубо диагностическое вмешательство, удаление ЛУ, в расширенных границах значимо повышает показатели выживаемости больных РПЖ. Так, недавние исследования, показали 5-, 10- и 15-летнюю канцер-специфическую выживаемость больных после РПЭ при стадии pN1 на уровне 84-95%, 51-86% и 45%, соответственно, а общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила 79-85%, 36-69% и 42%, соответственно [34]. Факторами, определяющими индивидуальный прогноз у пациентов с позитивными ЛУ являются число удаленных узлов, объем поражения узла и пенетрация капсулы опухолевым процессом [35,36]. S. Daneshmand и соавт., изучая влияние числа удаленных в ходе лимфодиссекции узлов на частоту обнаружения в них метастазов, ввел понятие плотности лимфатических узлов (отношение процента позитивных ЛУ к общему числу удаленных) [37]. Значение этого показателя более 20% ассоциировалось с достоверно неблагоприятным прогнозом. Таким образом, из всех вариантов лимфодиссекции при РПЖ в настоящее время оправдан только расширенный вариант.

РЛАЭ при РПЖ подразумевает удаление ЛУ, покрывающих наружную подвздошную артерию и вену, в области запирающей ямки, рас-

положенные краниально и каудально по отношению к запирающему нерву, а также ЛУ медиальнее и латеральнее внутренней подвздошной артерии. Согласно данным A. Mattei и соавт. при таком подходе удается получить адекватное количество материала из 75% всех регионарных анатомических областей, куда осуществляется лимфоток из ПЖ [38]. В другом исследовании было показано, что удаление ЛУ из вышеперечисленных областей позволяет корректно установить диагноз в 94% случаев [39]. Однако эти же авторы выявили существенный риск неполного удаления позитивных ЛУ в этих границах в 24% случаях у пациентов с pN+, который можно существенно снизить (до 3%) путем выполнения дополнительной диссекции в пресакральной зоне и в области общих подвздошных сосудов. С. Асаг и соавт. на основании литературных данных показали, что СЛУ могут не попадать в стандартные границы РЛАЭ в 3,6-36% случаев [21]. Таким образом, даже расширенная операция не гарантирует истинного представления о степени вовлечения РЛУ при РПЖ.

РЛАЭ имеет существенные недостатки, обусловленные относительно большой частотой осложнений, нередко требующих хирургической коррекции. По данным ряда исследований частота осложнений расширенной лимфодиссекции при РПЭ составляет около 20% (от 10,5% при удалении 1-5 ЛУ до 24,3% при удалении более 20 ЛУ), при этом наиболее часто наблюдаются следующие осложнения: внутритазовое лимфоцеле, повреждение крупных сосудов и нервов, тромбоз глубоких сосудов [40].

Высокий процент осложнений и недостаточная в определенных условиях эффективность РЛАЭ определяет необходимость разработки новых подходов к оценке регионарного лимфогенного распространения РПЖ, из которых наиболее перспективным является лим-

фаденэктомия с определением СЛУ (биопсия СЛУ). Выполненная в качестве начального этапа хирургического лечения, биопсия СЛУ, как правило, представляет собой комбинацию нескольких диагностических методик: предоперационную (непрямую), интра- и послеоперационную (прямую) лимфосцинтиграфию (ЛСГ), что позволяет добиться максимальной чувствительности и специфичности исследования [41].

Говоря о роли определения СЛУ в хирургическом лечении больных РПЖ, нельзя не акцентировать внимание на соответствии мест их наиболее частой локализации техническим особенностям оперативного вмешательства. Отток лимфы от ПЖ имеет ряд особенностей. В целом, он во многом схож с кровоснабжением органа и осуществляется вдоль магистральных сосудов таза. В настоящее время определяют четыре основных пути лимфатического дренажа предстательной железы [42]:

- латеральный (основной): ПЖ – запирающие ЛУ (медиальная цепочка наружных подвздошных ЛУ) – наружные и общие подвздошные ЛУ (средняя и латеральная цепочка наружных подвздошных ЛУ);
- внутренний подвздошный (гипогастральный): ПЖ – внутренние подвздошные ЛУ (цепочки лимфатических узлов вдоль висцеральных ветвей внутренних подвздошных сосудов);
- передний путь: ПЖ – паравезикальные – внутренние подвздошные ЛУ;
- пресакральный путь: ПЖ – мезоректальные – пресакральные ЛУ (латеральные и области промоториума, медиальная цепочка общих подвздошных ЛУ).

W. Meinhardt и соавт. изучили частоту выявления СЛУ в зонах, которые не входят в границы РЛАЭ [43]. Авторы осуществляли лапароскопическую биопсию СЛУ, по результатам которой было

установлено, что СЛУ определялись вне границ РЛАЭ в 31% случаев (37 из 121 пациентов). При этом у пяти из 37 наблюдаемых диагностировано опухолевое поражение СЛУ, которое сочеталось с позитивными ЛУ, удаленными в ходе оперативного вмешательства. Только у двух пациентов пораженные СЛУ являлись единственной локализацией регионарного распространения процесса. Зонами наиболее частого определения СЛУ, не входящих в объем РЛАЭ, были следующие: пресакральные – 9 (24,3%), узел Cloquet's – 8 (21,6%), паховые – 7 (18,9%), парааортальные – 6 (16,2%) и области передней брюшной стенки – 4 (10,8%). По данным F. Wawroschek и соавт. основным местом обнаружения СЛУ являются внутренние и наружные подвздошные сосуды – 32% и 29%, соответственно. Далее следует область запирающей ямки в 26% случаев. Частота обнаружения СЛУ в других зонах существенно меньше и находится в интервале от 7% (пресакральные и параректальные ЛУ) до 0,2% (паравезикальные ЛУ) [44]. Схожие результаты приводят и другие исследователи, определяя в качестве наиболее частой локализации СЛУ бассейн подвздошных сосудов [39,45-47].

Анализ работ, посвященных вопросам визуализации СЛУ при РПЖ, за последние 12 лет показывает, что на современном этапе выявляемость СЛУ составляет от 71,5% до 100% и, как правило, превышает 90%. При этом среднее значение ЛУ, определенных как «сигнальные», находится в интервале от 1,3 до 10, а частота поражения СЛУ опухолевым процессом составляет 12-25% случаев [48].

Рядом авторов первоначально предлагалось осуществлять классическую биопсию ЛУ при РПЖ по аналогии с исследованием при раке молочной железы, ограничиваясь удалением СЛУ, и выполнять РЛАЭ только в случае обнаружения в них опухолевых клеток по данным экс-

пресс-гистологии [49,50]. E.M. Wit и соавт. провели анализ большого числа исследований (1999-2016 гг.), посвященных изучению возможности использования биопсии СЛУ наряду с РЛАЭ при РПЖ в реальных клинических условиях. Общее число наблюдений составило 2509 пациентов [51]. В качестве стандартной методики была определена РЛАЭ. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 95,2% (81,8-100%), 100% (95,0-100%), 100% (87,0-100%) и 98,0% (94,3-100%), соответственно. Уровень ложноположительных ответов определен в 0% (0-5,0%), ложноотрицательных – 4,8% (0-18,2%). Авторы сделали вывод о том, что биопсия СЛУ имеет сравнимую с РЛАЭ диагностическую точность при отсутствии дополнительной диагностической ценности над лимфаденэктомией, что не позволяет рекомендовать биопсию в качестве процедуры, замещающей РЛАЭ.

Имеется возможность недооценки реально пораженных ЛУ. В обзоре, включающем 10 исследований, посвященных биопсии СЛУ у больных раком полового члена, была показана средняя частота ложноотрицательных ответов, равная 3,5% [52]. Несколько большее значение уровня ложноотрицательных ответов определено при других локализациях: меланома – 11%, рак молочной железы после неoadъювантной химиотерапии – 12,6-14,2% [53,54]. У больных РПЖ определение СЛУ характеризуется достаточно низким средним уровнем ложноотрицательных результатов (2%) при относительно большом разбросе (0-23%) [21]. Одна из возможных причин – различная агрессивность опухолей. Так, анализ результатов оценки лимфооттока ПЖ, проведенный F. Wawroschek и соавт., показал общий уровень ложноотрицательных результатов равный 5,5% [55]. При этом была отмечена связь обнаружения СЛУ

со степенью дифференцировки опухоли: частота ложноотрицательных ответов при сумме баллов по шкале Gleason равной 6-7 баллов составила 4%, при сумме 8-10 – 14%. Объяснением этого феномена может служить представление о том, что при полном замещении СЛУ опухолевой тканью имеет место перенаправление лимфооттока в узлы другого порядка, обусловленное его блокадой [24]. Практическим приложением этих представлений может служить рекомендация предварительной оценки размеров тазовых ЛУ и отказ от определения СЛУ в случае их увеличения более 15 мм в диаметре [21].

Другой причиной снижения диагностической эффективности определения СЛУ при РПЖ может быть предшествующее оперативное вмешательство или лучевая терапия ПЖ или органов малого таза. Так, L Vermeegen и соавт. показали, что частота обнаружения СЛУ в зонах, не входящих в границы РЛАЭ, достигала 80% у пациентов, которым в анамнезе проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) или оперативное вмешательство, по сравнению с 34% – у первичных нелеченых пациентов [56]. Наиболее часто существенное изменение лимфооттока от ПЖ наблюдается у пациентов, ранее перенесших трансуретральную резекцию железы [48,57].

РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Методика стандартного облучения зон регионарного лимфогенного распространения РПЖ достаточно подробно описана в рекомендациях ведущих радиотерапевтических ассоциаций. Наиболее часто в настоящее время используются

подходы, предлагаемые специалистами RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), GETUG-AFU (French Genito-Urinary Group and the French Association of Urology) и UK CRUK PIVOTAL (Cancer Research United Kingdom Prostate and pelvIs Versus prOsTate Alone Treatment for Locally Advanced Prostate Cancer). В настоящее время имеются единичные работы, посвященные изучению лимфоотока от ПЖ для оптимизации лучевого лечения РПЖ. Так, одними из первых исследователей в этой области М. Krengli и соавт. было показано, что 16 из 32 (50%) СЛУ, обнаруженных при ОФЭКТ, не входили в общепринятые границы CTV (clinical target volume) клинический объем облучения) [45]. Наиболее частой локализацией СЛУ за пределами границ облучения были общие подвздошные и пресакральные ЛУ. В целом, СЛУ и другие тазовые ЛУ, обнаруженные при исследовании, не входили в CTV у 5 из 20 (25%) пациентов. О еще более значимом несоответствии стандартных границ облучения и индивидуального лимфотока от ПЖ свидетельствуют результаты, полученные U. Ganswindt и соавт.: у 19 из 25 (76%) обследованных при помощи ОФЭКТ пациентов, выявленные СЛУ не входили в поля облучения, определенные по данным КТ-топометрии [58]. Как правило, это было обусловлено локализацией СЛУ в пресакральной (параректальной) зонах. Наиболее частыми локализациями СЛУ, входящими в границы CTV, были зоны наружной, внутренней и общей подвздошных вен – 35%, 18,3% и 11,3%, соответственно. Полученные результаты использованы авторами при планировании модулированной по интенсивности дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) на зоны регионарного метастазирования 50,4 Гр.

Н. Vees соавт. проанализировали результаты применения мультимодального диагностического подхода (ОФЭКТ/КТ) и ПЭТ/КТ

(18F-холин) при определении СЛУ при планировании ДЛТ у больных РПЖ группы высокого риска [46]. Всего было выявлено 104 СЛУ (в среднем 5,2, от 1 до 10). Их них 27 СЛУ были обнаружены за пределами стандартных полей облучения: 17 – в ретроперитонеальной зоне (правая и левая парааортальная) выше уровня S1, 9 – в параректальной клетчатке и один – в правой паховой зоне.

Оценивая результативность идеи определения индивидуального лимфотока с целью оптимизации ДЛТ РПЖ нельзя не сказать о работе А. Müller и соавт., посвященной изучению результатов модулированной по интенсивности ДЛТ таза у больных РПЖ группы высокого риска, проведенной на основании предварительного определения СЛУ [59]. В исследование вошел 61 пациент, длительно получавший нео-/адъювантную гормональную терапию. СОД на регионарные пути лимфотока составила 50,4 Гр с увеличением на ПЖ посредством интегрированного boost (брахитерапии) до 70,0 Гр. Авторы продемонстрировали, что пятилетняя общая выживаемость у этих пациентов составила 84,4%, отсутствие биохимической прогрессии отмечено в 73,8% случаев. Был сделан вывод, что индивидуальный подход с вовлечением в зону CTV СЛУ при проведении ДЛТ при РПЖ высокого риска имеет огромное значение, что подтверждается низкой частотой рецидивов по сравнению с контрольной группой.

Е. Сесі и соавт. при помощи ПЭТ/КТ с 11С-холином показали, что у одной трети пациентов с биохимическим рецидивом после ДЛТ прогрессирование РПЖ обусловлено микроскопическим поражением РЛУ [60]. При этом локализация этих ЛУ в большинстве случаев совпадала с зонами СЛУ, не входящими в стандартные границы облучения (RTOG). Эти данные свидетельствуют в пользу гипотезы, что приблизительно 30% случаев микроскопического по-

ражения РЛУ может успешно лечиться посредством модулированной по интенсивности ДЛТ органов таза с учетом индивидуальной топографии СЛУ [59].

Таким образом, исследования индивидуальных особенностей лимфогенного распространения РПЖ показывают их значительную вариабельность, что может объяснить неудачи при проведении ДЛТ органов малого таза [58,61]. Местами наиболее частой локализации СЛУ, не входящими в стандартные границы облучения, является парааортальная / общая подвздошная, параректальная и наружная подвздошная / паховая зоны [45,46,59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с действующими мультимедицинарными рекомендациями ведущих онкологических организаций (EAU-ESTRO-SIOG guidelines 2016) по лечению РПЖ биопсия СЛУ в настоящий момент признается в качестве эффективного и перспективного метода. Однако отсутствие достаточного количества клинических результатов не позволяет рекомендовать его в качестве рутинной методики, относя к числу экспериментальных. В вопросах определения СЛУ у пациентов РПЖ имеется целый ряд нерешенных проблем, ограничивающих широкое клиническое применение этого высокотехнологичного метода диагностики. До настоящего времени методика определения СЛУ у данной категории больных не стандартизована и не прекращаются исследования относительно выбора препарата, места и объема его введения, а также времени проведения исследования. Это не позволяет рекомендовать указанную методику в качестве рутинного инструмента, дающего важную информацию, необходимую как при определении объема оперативного вмешательства, так и при планировании современной лучевой терапии. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, сигнальный лимфатический узел, лимфосцинтиграфия, простатолимфосцинтиграфия, лимфодиссекция.

Key words: prostate cancer, sentinel lymph node, lymphoscintigraphy, prostatolymphoscintigraphy, lymphodissection.

Резюме:

Точное представление о путях лимфатического оттока при раке предстательной железы (РПЖ) позволяет решить одну из важных задач клинической онкоурологии – определение стадии заболевания и тактики его лечения, так как поражение опухолевым процессом регионарных лимфатических узлов является одним из независимых факторов прогноза у больных. Исторически интерес к изучению лимфотока от предстательной железы (ПЖ) в первую очередь проявляли хирурги для решения двух проблем: определение адекватных границ лимфодиссекции при радикальном хирургическом лечении и максимальное минимизирование ее объема для снижения частоты осложнений. Вместе с тем важность точной диагностики метастатического поражения лимфатических узлов имеет не меньшее значение и при проведении лучевой терапии. Высокий риск лимфогенной инвазии позволяет осуществить правильный выбор метода лечения – брахитерапия в качестве монотерапии или в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Знание уровня поражения тазовых лимфатических узлов и индивидуальных путей оттока лимфы у больных РПЖ позволит оптимизировать планирование полей облучения, что особенно актуально при использовании новых высокотехнологичных методов радиотерапии, которые позволяют надежно контролировать заболевание на этапе его локорегионарного распространения. Вместе с тем чувствительность наиболее распространенных методов медицинской визуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография) в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов остается на достаточно низком уровне. В этой связи, представляется чрезвычайно актуальным вопрос возможности использования новых методов радионуклидной диагностики в визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфотока у больных раком предстательной железы.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Radioisotope lymphoscintigraphy in prostate cancer: a modern view on the problem

R. V. Novikov

An accurate understanding of the ways of lymphatic drainage in prostate cancer allows to solve one of the important tasks of clinical oncology – staging and treatment of the disease, as the lesion neoplastic process of the regional lymph nodes is one of the most important independent factors of prognosis in patients. Historically, interest in the study of lymph prostate first showed surgeons to address two issues: to establish proper boundaries lymphodissection in radical surgical treatment and to minimize its volume to reduce the frequency of complications. However, the importance of accurate diagnosis of metastatic lymph nodes is no less important and at carrying out of radiotherapy. High risk of nodal invasion to allow correct selection of methods of treatment is brachytherapy as monotherapy or in combination with external beam radiation therapy. Knowledge of the level of involvement of the pelvic lymph nodes and ways of lymph outflow in patients with prostate cancer is of particular importance in the choice of volume radiation fields, which is especially important when using new high-tech methods of radiotherapy that enable you to reliably control the disease at the stage of its locoregional spread. However, the sensitivity of the most common medical imaging techniques in the diagnosis of metastatic lymph nodes remains at a low level. In this context, a vital question of the possibility of using new methods of radionuclide diagnostics in imaging sentinel lymph nodes and ways of lymph flow in patients with prostate cancer.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tischendorf F. On the functional macro- and microstructure of the lymphatic system. In memory of Rudolf Virchow (1821-1902). *Biochem Exp Biol* 1980; 16(4): 447-59.
2. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894; 4: 297-23.
3. Fisher B. Barrier function of lymph node to tumor cells and erythrocytes. *I Normal nodes Cancer* 1967; 20 (11): 1907-13.
4. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel lymph node biopsy. *Cancer J*. 2015; 21(1): – 3-6. doi: 10.1097/PPO.0000000000000091.
5. Jakobsen JK. Sentinel node biopsy in uro-oncology: a history of the development of a promising concept. *Urol Oncol* 2015; 33(11):486-93. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.08.010.
6. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-8.
7. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39(2): 456-66.
8. Cabanas RM. The concept of the sentinel lymph node. *Recent Results Cancer Res*. 2000;157: 109-20.
9. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4): 392-9.
10. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2(5): 303-8.
11. Канаев С.В., Новиков С.Н. Роль радионуклидной визуализации путей лимфооттока при определении показаний к облучению парастеральных лимфоузлов. *Вопросы онкологии* 2015; 61(5):737-744.
12. Крижвидкий ПИ, Канаев СВ, Новиков СН, Черная АВ, Криворотько ПВ, Семиглазов ВФ и соавт. Использование ОФЭКТ/КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии* 2015; 61(4):624-8.
13. Fortuin A, Rooij Md, Zamecnik P, Haberkorn U, Barentsz J. Molecular and functional imaging for detection of lymph node metastases in prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):13842-75. doi: 10.3390/ijms140713842.
14. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Harzmann R. The sentinel lymph node concept in prostate cancer – first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol*. 1999; 36(6):595-600.
15. Salem CE, Hoh CK, Wallace AM, Vera DR. A preclinical study of prostate sentinel lymph node mapping with [99mTc] diethylenetriamine pentaacetic acid-mannosyl-dextran. *J Urol*. 2006; 175(2):744-8. doi:10.1016/S0022-5347(05)00139-4.
16. Kizu H, Takayama T, Fukuda M, Egawa M, Tsushima H, Yamada M et al. Fusion of SPECT and multidetector CT images for accurate localization of pelvic sentinel lymph nodes in prostate cancer patients. *J Nucl Med Technol*. 2005; 33(2):78-82.
17. van den Berg NS, Buckle T, Kleinjan GI, Klop WM, Horenblas S, Van Der Poel HG et al. Hybrid tracers for sentinel node biopsy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 58(2): 193-206.
18. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 1999; 29(12):604-607.
19. Lee ES, Kim TS, Kim SK. Current status of optical imaging for evaluating lymph nodes and lymphatic system. *Korean J Radiol*. 2015;16(1): 21-31. doi: 10.3348/kjr.2015.16.1.21.
20. van der Poel HG, Buckle T, Brouwer OR, Valdés Olmos RA, van Leeuwen FW. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol*. 2011; 60(4): 826-33. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.024.
21. Acar C, Kleinjan GH, van den Berg NS, Wit EM, van Leeuwen FW, van der Poel HG. Advances in sentinel node dissection in prostate cancer from a technical perspective. *Int J Urol*. 2015; 22(10):

- 898-909. doi: 10.1111/iju.12863.
22. Jeschke S, Lusuardi L, Myatt A, Hruby S, Pirich C, Janetschek G. Visualisation of the lymph node pathway in real time by laparoscopic radioisotope- and fluorescence-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer staging. *Urology* 2012; 80(5): 1080-6. doi: 10.1016/j.urology.2012.05.050.
23. Manny TB, Patel M, Hemal AK. Fluorescence-enhanced robotic radical prostatectomy using real-time lymphangiography and tissue marking with percutaneous injection of unconjugated indocyanine green: the initial clinical experience in 50 patients. *Eur Urol* 2014; 65(6): 1162-8. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.017.
24. Бабинцев А.В. Значение лимфопростатсцинтиграфии в лучевой диагностике регионарных метастазов рака предстательной железы: дис... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2005. 116 с.
25. Janetschek G, Hruby S. Editorial comment on «Simplified intraoperative sentinel-node detection performed by the urologist accurately determines lymph-node stage in prostate cancer». *Scand J Urol* 2015; 49(1): 77-8. doi: 10.3109/21681805.2014.975838.
26. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Крижвицкий П.И., Ильин Н.Д. Способ диагностики поражения регионарных лимфоузлов у больных раком предстательной железы. Патент на изобретение № 2564965, приоритет изобретения от 01.10.2014 г.
27. Крижвицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. и соавт. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2016; 2: 272-6.
28. van Oosterom MN, Simon H, Mengus L, Welling MM, van der Poel HG, van den Berg NS et al. Revolutionizing (robot-assisted) laparoscopic gamma tracing using a drop-in gamma probe technology. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6(1): 1-17.
29. Kleinjan GH, van den Berg NS, Brouwer OR, de Jong J, Acar C, Wit EM et al. Optimisation of fluorescence guidance during robot-assisted laparoscopic sentinel node biopsy for prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 66(6): 991-8. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.014.
30. Brouwer OR, Buckle T, Bunschoten A, Kuil J, Vahrmeijer AL, Wendler T et al. Image navigation as a means to expand the boundaries of fluorescence-guided surgery. *Phys Med Biol* 2012; 57(10): 3123-36. doi: 10.1088/0031-9155/57/10/3123.
31. van den Berg NS, Valdés-Olmos RA, van der Poel HG, van Leeuwen FW. Sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: a hybrid approach. *J Nucl Med* 2013; 54(4): 493-6. doi: 10.2967/jnumed.112.113746.
32. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014; 65(1): 124-37. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
33. Arenas LF, Füllhase C, Boemans P, Fichtner J. Detecting lymph nodes metastasis in prostate cancer through extended vs. standard laparoscopic pelvic lymphadenectomy. *Aktuelle Urol* 2010; 41(1): 10-4. doi: 10.1055/s-0029-1224663.
34. Gakis G, Boorjian AS, Briganti A, Joniau S, Karazanashvili G, Karnes RJ et al. The role of radical prostatectomy and lymph node dissection in lymph node-positive prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014; 66(2): 191-9. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.033.
35. Passoni NM, Fajkovic H, Xylinas E, Kluth L, Seitz C, Robinson BD et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node metastasis following radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest lymph node metastasis. *BJU Int* 2014; 114(4): 503-10. doi: 10.1111/bju.12342.
36. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67(2): 212-9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.011.
37. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 2004; 172(6): 2252-5.
38. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008; 53(1): 118-25. doi: 10.1016/j.eururo.2007.07.035.
39. Joniau S, van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 63(3): 450-8. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.057.
40. Ploussard G, Briganti A, de la Taille A, Haese A, Heidenreich A, Menon M et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications—a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014; 65(1): 7-16. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.057.
41. Нюшко К.М. Выбор объема лимфаденэктомии у больных локализованным и местнo-распространенным раком предстательной железы: дис... канд. мед. наук. Москва. 2008. 122 с.
42. Paño B, Sebastià C, Buñesch L, Mestres J, Salvador R, Macías NG et al. Pathways of lymphatic spread in male urogenital pelvic malignancies. *Radiographics* 2011; 31(1): 135-60. doi: 10.1148/rg.311105072.
43. Meinhardt W, van der Poel HG, Valdés Olmos RA, Bex A, Brouwer OR, Horenblas S. Laparoscopic sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: the relevance of locations outside the extended dissection area. *Prostate Cancer* 2012; doi:10.1155/2012/751753 (accessed: 19.07.2011).
44. Wawroschek F, Harzmann R, Weckermann D. Value of sentinel node biopsy for urological tumors. *Urologe A* 2005; 44(6): 630-4. doi:10.1007/s00120-005-0834-4.
45. Krengli M, Ballarè A, Cannillo B, Rudoni M, Kocjancic E, Loi G et al. Potential advantage of studying the lymphatic drainage by sentinel node technique and SPECT-CT image fusion for pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4): 1100-4. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.06.047.
46. Vees H, Steiner C, Dipsasquale G, Chouiter A, Zilli T, Velazquez M et al. Target volume definition in high-risk prostate cancer patients using sentinel node SPECT/CT and 18F-choline PET/CT. *Radiat Oncol* 2012; URL: <http://www.ro-journal.com/content/7/1/134>. doi: 10.1186/1748-717X-7-134.
47. Winter A, Kneib T, Henke R, Wawroschek F. Sentinel lymph node dissection in more than 1200 prostate cancer cases: rate and prediction of lymph node involvement depending on preoperative tumor characteristics. *Int J Urol* 2014; 21(1): 58-63. doi: 10.1111/iju.12184.
48. Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA. Sentinel node approach in prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015; 34(6): 358-71. doi: 10.1016/j.remnm.2015.07.007.
49. Corvin S, Schilling D, Eichhorn K, Hundt I, Hennenlotter J, Anastasiadis AG et al. Laparoscopic sentinel lymph node dissection—a novel technique for the staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49(2): 280-5. doi:10.1016/j.eururo.2005.08.021.
50. Jeschke S, Beri A, Grüll M, Ziegerhofer J, Prammer P, Leeb K et al. Laparoscopic radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53(1): 126-32. doi:10.1016/j.eururo.2007.03.064.
51. Wit EM, Acar C, Grivas N, Yuan C, Horenblas S, Liedberg F et al. Sentinel node procedure in prostate cancer: a systematic review to assess diagnostic accuracy. *Eur Urol* 2016; 1(4): 596-605. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.007.
52. Neto AS, Tobias-Machado M, Ficarra V, Wroclawski ML, Amarante RD, Pompeo AC et al. Dynamic sentinel node biopsy for inguinal lymph node staging in patients with penile cancer: a systematic review and cumulative analysis of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(7): 2026-34. doi: 10.1245/s10434-010-1546-6.
53. Luo S, Lobo AZ, Tanabe KK, Muzikansky A, Durazzo T, Sober A et al. Clinical significance of microscopic melanoma metastases in the nonhottest sentinel lymph nodes. *JAMA Surg* 2015; 150(5): 465-472. doi: 10.1001/jamasurg.2014.3843.
54. Patten DK, Zacharioudakis KE, Chauhan H, Cleator SJ, Hadjiminis DJ. Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: are the current false negative rates acceptable? *Breast* 2015; 24(4): 318-20. doi: 10.1016/j.breast.2015.02.026.
55. Holl G, Dorn R, Wengenmair H, Weckermann D, Sciuk J et al. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(9): 1377-82. doi: 10.1007/s00259-009-1157-2.
56. Vermeeren L, Meinhardt W, van der Poel HG, Valdés Olmos RA. Lymphatic drainage from the treated versus untreated prostate: feasibility of sentinel node biopsy in recurrent cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(11): 2021-6. doi: 10.1007/s00259-010-1527-9.
57. Rousseau C, Rousseau T, Mathieu C, Lacoste J, Potiron E, Aillet G et al. Laparoscopic sentinel lymph node dissection in prostate cancer patients: the additional value depends on preoperative data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(10): 1849-56. doi: 10.1007/s00259-016-3397-2.
58. Ganswindt U, Paulsen F, Corvin S, Alber M, Frey B et al. Optimized coverage of high-risk adjuvant lymph node areas in prostate cancer using a sentinel node-based, intensity-modulated radiation therapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(2): 347-55. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.082.
59. Müller A, Eckert F, Paulsen F, Zips D, Stenzl A, Schilling D et al. Nodal clearance rate and long-term efficacy of individualized sentinel node-based pelvic intensity modulated radiation therapy for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(2): 263-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.031.
60. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R et al. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 415: 878-86. doi: 10.1007/s00259-013-2655-9.
61. Morikawa LK, Roach M 3rd. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(1): 6-16. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.074.

REFERENCES (11, 12, 24, 26, 27, 41)

11. Kanaev S.V., Novikov S.N. Rol' radionuklidnoi vizualizatsii putei limfootoka pri opredelenii pokazanii k obлучeniyu parasternal'nykh limfouzlov [The role of radionuclide imaging pathways of lymphatic drainage in the determination of the indications for irradiation of the parasternal lymph nodes]. *Voprosy onkologii* 2015;61(5):737-44. (In Russian)
12. Krizhivitskii P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., Chernaya A.V., Krivorot'ko P.V., Semiglazov V.F., Semenov I.I., Ponomareva O.I., Il'in N.D., Zhukova L.A. Ispol'zovanie OFEKT/KT dlya vizualizatsii signal'nykh limfaticeskikh uzlov u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy [The use of SPECT/CT for visualization of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer] *Voprosy onkologii* 2015;61(4): 624-28. (In Russian)
24. Babintsev A.V. Znachenie limfoprostatsintigrafii v luchevoi diagnostike regionalnykh metastazov raka predstatel'noi zhelezy [The value of limfoproliferative radiation in the diagnosis of regional metastases of prostate cancer]. Cand.Med.Sci [dissertation]. Russian scientific center of radiology and surgical technologies, St. Petersburg, 2005. 116 с. (in Russian)
26. Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V., Krizhivitskii P.I., Il'in N.D. Sposob diagnostiki porazheniya regionalnykh limfouzlov u bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy [A method for diagnosing lesions of regional lymph nodes in patients with prostate cancer]. *Patent RU 2564965*, 01.10.2014.
27. Krizhivitskii P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., Novikov R.V., Il'in N.D. Primenenie OFEKT-KT dlya vizualizatsii signal'nykh limfaticeskikh uzlov i putei limfootoka u bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy [The use of SPECT-CT for visualization of sentinel lymph nodes and lymphatic drainage pathways in patients with prostate cancer] *Voprosy onkologii* 2016;62(2): 272-76. (In Russian)
41. Nyushko K.M. Vybor ob'emа limfadenektomii u bol'nykh lokalizovannykh i mestno-rasprostranennym rakom predstatel'noi zhelezy [The choice of lymphadenectomy in patients with localized and locally advanced prostate cancer]. Cand.Med.Sci [dissertation] Moscow scientific research oncological Institute P.A. Herzen, Moscow, 2008. 122 с. (in Russian)