DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-21-24

Цитирование: Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Асадчая Д.П. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке желудка. Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 21–24

БИОПСИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

А.М. Карачун^{1,2}, Ю.В. Пелипась^{1,3}, Д.П. Асадчая^{1,3}

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. Россия

2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург. Россия

Для корреспонденции: Darya.asadchaya@mail.ru

Резюме: В настоящее время все еще ведутся дискуссии об оптимальном объеме хирургического вмешательства при раке желудка (РЖ), особенно об объеме лимфодиссекции. Гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 является стандартным методом лечения операбельного РЖ. Однако при раннем РЖ без метастазов в лимфатические узлы (ЛУ) гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 может быть избыточной, более того, она может увеличить частоту и тяжесть послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность, значительно снизить качество жизни пациентов (QOL). Следовательно, концепция сигнального ЛУ может быть применена при РЖ. Но из-за сложности лимфооттока желудка, по-прежнему, обсуждается множество нерешенных проблем, таких как выбор красителя, метод идентификации и забора ЛУ, а также онкологическая безопасность этой манипуляции. Кроме того, две основные причины ложноотрицательных случаев — «пропуск» метастазов и низкая чувствительность интраоперационной патоморфологической диагностики.

В наше исследование вошло 86 пациентов с ранним РЖ. Сигнальный ЛУ был обнаружен у 73 (84,9%) пациентов. Из 14 (16,3%) пациентов с метастазами в регионарных ЛУ, метастаз в сигнальном ЛУ был обнаружен у 11 (12,8%). У двух больных с «незасветившимися» ЛУ, вероятно, имело место нарушение лимфооттока в следствие блока лимфатических протоков опухолевыми эмболами, что препятствовало распространению красителя. В одном случае (1,2%) имел место ложноотрицательный результат.

Ключевые слова: сигнальный лимфатический узел; рак желудка; навигационная хирургия.

Сокращения: БСЛУ — биопсия сигнальных лимфатических узлов; РЖ — рак желудка; ЛУ — лимфатический узел; ESD — эндоскопическая диссекция в подслизистом слое; ICG — индоцианин зеленый.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время стандартом лечения рака желудка (РЖ) является комплексная терапия, основу которой составляет хирургическое лечение. Оптимальный объем оперативного вмешательства, а в частности объем лимфодиссекции все еще обсуждается. Тем не менее, результаты исследований показали, что частота рецидивов у пациентов с местнораспространенным РЖ после лимфодиссекции D2 была значительно ниже, чем у пациентов после лимфодиссекции D1, что позволило утвердить D2 лимфодиссекцию «золотым стандартом» при лечении операбельного распространенного рака желудка. (10). Известно, что частота метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) при раннем РЖ составляет 2–20% (1). Другими словами, для большинства пациентов с РЖ на ранней стадии без метастазов в регионарные ЛУ лимфодиссекция

D2 является слишком агрессивной и не обоснованной с онкологической точки зрения, которая увеличивает риск хирургического вмешательства. Принимая во внимание вышесказанное, Японские рекомендации по лечению РЖ допускают ограниченную лимфодиссекцию (D1/D1+) для пациентов с ранним РЖ (4). Более того, концепция сигнального ЛУ постепенно внедряется и при РЖ с целью более точной диагностики состояния регионарных ЛУ, избегая чрезмерно агрессивных хирургических вмешательств, а также для разработки индивидуализированных подходов лечения.

Сигнальный ЛУ определяется как первая «преграда», на которой происходит лимфодренаж от первичной опухоли, а соответственно первое появление опухолевых клеток предполагается именно в этих ЛУ. Состояние сигнального ЛУ может отражать состояние остальных регионарных ЛУ. Это означает, что если сигнальный ЛУ не поражен опухолевыми

Вопросы онкохирургии

клетками, то метастазов в других регионарных ЛУ не будет. В 1960 году Gould и др. впервые описал сигнальные ЛУ при раке околоушных слюнных желез (2). В 1992 году Morton и др. впервые выступил с концепцией сигнального ЛУ и применил ее к меланоме кожи (6). Более того, биопсия сигнального ЛУ в настоящее время играет важную роль в лечении рака молочной железы. Применение концепции сигнального ЛУ при РЖ началось в конце 20 века (6–8). В 1999 году Palaia и др. сообщили о применении биопсии сигнального ЛУ с использованием патентованного синего в качестве красителя у пациентов с РЖ T1-T2 (9). В 2001 году Hiratsuka и др. успешно выполнили биопсию сигнальных ЛУ с применением индоцианина зеленого (ICG) у пациентов с РЖ, а затем оценили ее точность в прогнозировании метастазов в регионарные ЛУ, достигнув высокой чувствительности у пациентов с РЖ T1 (3). В 2002 году Kitagawa и др. применили радиоизотопы (коллоид 99mTc-олова) для обнаружения сигнальных ЛУ при РЖ (5). Наличие или отсутствие метастазов в сигнальных ЛУ было внесено в 6-е издание классификации стадий TNM (AJCC) для РЖ и 14-е издание Японской классификации РЖ (7). Не смотря на успехи в освоении и разработке данной методики, все еще остается много дискуссий по поводу применения концепции сигнальных ЛУ при РЖ.

Система лимфооттока желудка очень сложна, и применение биопсии сигнальных ЛУ при РЖ остается спорным. Многие одноцентровые исследования показали, что частота обнаружения, чувствительность и точность биопсии сигнальных ЛУ для РЖ составляли 55–100%, 40–100% и 70–100% соответственно (12). А для раннего РЖ частота обнаружения и точность картирования сигнальных ЛУ составляли 90–100% и 85–100% соответственно, что является сопоставимым с меланомой и раком молочной железы (11). В 2002 г. Wang и др. сообщили о метаанализе диагностической ценности биопсии сигнальных ЛУ при РЖ (14). Анализ подгрупп показал, что частота обнаружения и чувствительность были выше у пациентов с ранней стадией T и подгрупп, с применением двойного метода контрастирования, подслизистой инъекцией и иммуногистохимическим исследованием образцов. С другой стороны, результаты мета-анализа биопсии сигнального ЛУ, проведенного Ryu и др. показали, что частота обнаружения составила 97,5%, а чувствительность — 87,7%. Дальнейшее исследование показало, что чувствительность метода может зависеть от количества удаленных ЛУ и было рекомендовано удалять как минимум 4 ЛУ во время биопсии сигнального ЛУ или использовать метод диссекции сигнального лимфатического бассейна (13).

В настоящее время существует несколько многоцентровых проспективных исследований биопсии сигнального ЛУ при РЖ, в основном из Кореи и Японии. В 2004 году Японская группа клинической онкологии (JCOG) провела многоцентровое проспективное исследование (JCOG0302), в котором оценивалась чувствительность биопсии сигнального ЛУ при РЖ T1. В исследование были включены пациенты без показаний к эндоскопической резекции.

В качестве красителя использовался ICG и статус сигнальных ЛУ определялся с помощью интраоперационного исследования замороженных срезов, окрашенных гематоксилин-эозином. Однако, это исследование было приостановлено из-за высокого уровня ложноотрицательных результатов (46,4%), что в основном объяснялось ненадежностью интраоперационного одноплоскостного морфологического исследования (8).

Таким образом, требуется больше доказательств, для того чтобы активно внедрять в клиническую практику применение биопсии сигнального ЛУ при раннем РЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 86 пациентов с ранним РЖ, прооперированных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2015 по 2020 годы.

Критериями включения явились ранние опухоли желудка с промежуточным риском регионарного лимфогенного метастазирования в тех случаях, когда выполнение эндоскопической диссекции в подслизистом слое было технически возможно. К опухолям с промежуточным риском регионарного лимфогенного метастазирования относили внутрислизистые неизъязвленные дифференцированные опухоли диаметром более 2 см, внутрислизистые дифференцированные опухоли с изъязвлениями диаметром до 3 см; дифференцированные опухоли с инвазией в подслизистый слой на глубину до 500 мкм (pT1sm1) размерами до 3 см; недифференцированные внутрислизистые опухоли без изъязвления диаметром до 2 см. Критериями не включения в исследование являлись пациенты, которым эндоскопическая резекция была показана по абсолютным показаниям и пациенты с клинически определяемых метастазами в регионарных лимфатических узлах по данным компьютерной томографии и эндосонографии. Ни один из пациентов не получал неоадъювантной терапии. Предоперационное обследование больных включало в себя гастроскопию с биопсией и морфологическим исследованием биоптатов, эндосонографию и компьютерную томографию груди и живота с внутривенным контрастированием и пневмогастрографией.

В группу исследуемых пациентов вошли 40 мужчин и 46 женщин в возрасте от 26 до 83 лет (средний возраст 61 14,2 года).

По результатам эндоскопического исследования и КТ-пневмогастрографии, опухоль располагалась в верхней трети желудка у 16 (18,6%) пациентов, в средней трети желудка у 21 (24,4%) пациентов и в нижней трети желудка у 49 (57%) пациентов.

По данным эндосонографии и компьютерной томографии, глубина инвазии T1a была у 64 (74,4%) пациентов, T1b у 22 (25,6%) пациентов. Средний диаметр опухоли составил 29,56 мм (от 6 до 70 мм). Опухоль с изъязвлением была диагностирована у 14 (16,3%) пациентов.

По данным морфологическом исследовании биоптатов опухоли желудка, у 62 (72%) пациентов верифици-

рована аденокарцинома: высокодифференцированная аденокарцинома у 32 (37,2%) пациентов, умеренно дифференцированная аденокарцинома у 21 (24,4%) пациентов, низкодифференцированная аденокарцинома у 9 (10,5%) пациентов. У 24 (27,9%) больных был верифицирован перстневидноклеточный рак.

Ни у одного пациента по результатам предоперационного обследования не было данных о метастатическом поражении регионарных ЛУ (клиническая стадия — cN0 согласно TNM классификации злокачественных опухолей. 8-е издание).

Больные случайным образом были разделены на две группы: дистальная субтотальная резекция желудка/гастрэктомия с биопсией сигнального ЛУ и лимфодиссекцией в объеме D1+/D2 была выполнена 16 пациентам. В группу больных, которым было выполнено эндоскопическое удаление опухоли методом диссекции в подслизистом слое с лапароскопической биопсией сигнального лимфатического бассейна вошли 70 пациентов.

В качестве красителя использовался индоцианин зеленый-ПУЛЬСИОН (ICG-PULSION, Германия). Флуоресцентную визуализацию ICG проводили в режиме реального времени с использованием операционного лапароскопа VISERA ELITE system by Olympus (Япония) либо KARL STORZ Endoscopic NIR/ICG Fluorescence Imaging System (Германия) с фильтром, используемым для фильтрации света с длиной волны ниже 820 нм.

Первый «засветившийся» лимфатический узел считался сигнальным и удалялся единым блоком с жировой клетчаткой и лимфатическими узлами соответствующего лимфатического бассейна.

Выполнялось плановое патоморфологическое исследование операционного материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 86 пациентов, включенных в исследование, свечение сигнальных ЛУ отмечено у 83 больных. У 3 пациентов из группы ESD+биопсия сигнального ЛУ не отмечено распространение ICG по лимфатическим протокам. Биопсия сигнального ЛУ этим пациентам не выполнялась. У одного из этих больных по результатам патоморфологического исследования операционного материала верифицирована высокодифференцированная внутрислизистая опухоль. Пациент находится под динамическим наблюдением в течение трех лет без признаков прогрессирования. Двум пациентам вторым этапом лечения была выполнена дистальная субтотальная резекция желудка и гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. При патоморфологическом исследовании лимфатического коллектора желудка выявлены метастазы в лимфатических узлах и опухолевые эмболы в лимфатических протоках, что, вероятнее всего, явилось причиной отсутствия распространения красителя по лимфатическим протокам.

С целью изучения закономерностей лимфооттока при РЖ нами были исследованы взаимосвязи между лока-

лизацией опухоли и сигнального ЛУ. Так из 16 (18,6%) пациентов с опухолями, локализующимися в верхней трети желудка сигнальный ЛУ располагался в бассейне левой желудочной артерии в 12 (75%) случаев, в бассейне правой желудочно-сальниковой артерии в 1 (8,3%) случае и в бассейне левой желудочно-сальниковой артерии в 2 (16,7%) случаях. У 21 (24,4%) пациента с опухолью в средней трети желудка сигнальный ЛУ располагался в бассейне левой желудочной артерии в 8 случаях (38,1%), в бассейне левой желудочно-сальниковой артерии в 9 случаях (42,9%), в бассейне правой желудочно-сальниковой артерии в 4 случаях (19%). У 16 (32,6%) из 49 пациентов, у которых опухоль локализовалась в нижней трети желудка сигнальный ЛУ располагался в бассейне левой желудочной артерии, у 2 пациентов (4,1%), в бассейне правой желудочной артерии, у 20 пациента (40,8%) в бассейне левой желудочно-сальниковой артерии, у 9 пациентов (18,4%), в бассейне правой желудочно-сальниковой артерии у 16 пациентов (47%).

По крайней мере один СЛУ был обнаружен у 73 (84,9%) пациентов. Среднее число обнаруженных СЛУ составляло 7,08 (от 1 до 19 лимфатических узлов). Среднее время до начала «свечения» ЛУ составило 3,52 минут. Все СЛУ, обнаруженные с помощью флуоресцентной визуализации ICG, не были четко видны в белом свете и не могли быть определены как сигнальные ЛУ при исследовании невооруженным глазом.

Таким образом, из 14 (16,3%) пациентов с метастазами в регионарных ЛУ, метастаз в сигнальном ЛУ был обнаружен у 11 (12,8%) пациентов. У двух больных с «не засветившимися» ЛУ, вероятно, имело место нарушение лимфооттока в следствие блока лимфатических протоков опухолевыми эмболами, что препятствовало распространению красителя. В одном случае (1,2%) имел место ложноотрицательный результат.

Чувствительность метода составила 78,8%.

В представленном исследовании не было пациентов с осложнениями или побочными явлениями, связанными с введением индоцианина зеленого.

ВЫВОДЫ

Чтобы улучшить качество жизни пациентов и обеспечить индивидуализированное лечение, концепция сигнального ЛУ узла постепенно внедряется в клиническую практику для больных РЖ. Однако из-за сложности лимфооттока желудка многие проблемы еще предстоит решить. Во-первых, двойные методы контрастирования являются наиболее эффективными, но продолжают развиваться красители, который будет сочетать в себе все преимущества двойного метода. Во-вторых, хотя биопсия сигнального лимфатического бассейна может эффективно повысить чувствительность обнаружения сигнальных ЛУ и снизить частоту ложноотрицательных результатов, это всего лишь компромисс в отношении «пропуска» метаста-

Вопросы онкохирургии

зов. В-третьих, необходима разработка точного и быстрого интраоперационного морфологического исследования ЛУ. Кроме того, еще предстоит изучить онкологическую безопасность применения метода биопсии сигнального ЛУ при РЖ.

В настоящее время следует признать методику биопсии сигнального ЛУ при раннем РЖ несовершенной, но перспективной и требующей дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al: Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 3: 219–225, 2000.
2. Gould EA, Winship T, Philbin PH and Kerr HH: Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid. *Cancer* 13: 77–78, 1960.
3. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, et al: Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 129: 335–340, 2001.
4. Japanese Gastric Cancer A: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 20: 1–19, 2017.
5. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y and Kitajima M: Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 89: 604–608, 2002.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al: Technical details of intraoperative ymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392–399, 1992.
7. Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, et al: Sentinel lymph node navigation surgery for early stage gastric cancer. *World J Gastroenterol* 20: 5685–5693, 2014.
8. Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, et al: High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer* 17: 316–323, 2014.
9. Palaia R, Cremona F, Delrio P, Izzo F, Ruffolo F and Parisi V: Sentinel node biopsy in gastric cancer. *J Chemother* 11: 230–231, 1999.
10. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M and van de Velde CJ: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 11: 439–449, 2010.
11. Takeuchi H and Kitagawa Y: Sentinel node navigation surgery in patients with early gastric cancer. *Dig Surg* 30: 104–111, 2013.
12. Takeuchi H and Kitagawa Y: Sentinel lymph node biopsy in gastric cancer. *Cancer J* 21: 21–24, 2015.
13. Ryu KW, Eom BW, Nam BH, et al: Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. *J Surg Oncol* 104: 578–584, 2011.
14. Wang Z, Dong ZY, Chen JQ and Liu JL: Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 19: 1541–1550, 2012.