

РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ В СТАДИРОВАНИИ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Р.Т. Аюпов

Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Аюпов Рустем Талгатович, канд. мед. наук, врач-онколог РКОД,
доцент кафедры хирургии и онкологии БГМУ,
450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 73/1,
тел. 8 (347) 237-36-71,
e-mail: ru2003@bk.ru

Проведен обзор литературы по определению сторожевых лимфоузлов при колоректальном раке. Определена роль сторожевых лимфоузлов в стадировании рака ободочной и прямой кишок.

Ключевые слова: колоректальный рак, сторожевые лимфоузлы.

THE ROLE OF SENTINEL LYMPH NODE MAPPING IN STAGING OF COLON AND RECTAL CANCER

R.T. Ayupov

Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa

The authors review the literature on sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. They define the role of sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer.

The key words: colorectal cancer, sentinel lymph node.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении колоректального рака, 5-летняя выживаемость в США составляет всего 62% [1].

Поражение регионарных лимфатических узлов при колоректальном раке (КРР) (III стадия) считается одним из основных факторов, влияющих на выживаемость [2,3,4,5]. Полихимиотерапия достоверно улучшает показатели выживаемости у данной группы пациентов, в то же время целесообразность ее проведения при II стадии заболевания продолжает вызывать дискуссии [6]. Даже при условии выполнения радикального хирургического лечения приблизительно у 20-25% больных II стадией КРР в ближайшие 5 лет от постановки диагноза выявляются признаки регионарного или отдаленного метастазирования [6,7]. Связано это с занижением стадии заболевания при пропуске лимфоузлов, пораженных метастазами, размеры которых часто не превышают 5 мм [6]. Такие методы как иммуногистохимия и ПЦР позволяют выявлять и идентифицировать лимфоузлы, пораженные микрометастазами. Однако их высокая себестоимость и значительные временные затраты, особенно при исследовании большого количества лимфоузлов, не позволяют широко использовать их в рутинной практике [8].

При определении лимфатических узлов обращают внимание на их количество и размеры. Установлено, что при исследовании большого количества

лимфоузлов вероятность выявления метастазов повышается [9]. Esser [10] в своем исследовании показал лучшую выживаемость у пациентов с N0 в случае, если исследовано более 10 лимфоузлов. Сходные данные по пятилетней выживаемости получили и другие исследователи: выживаемость увеличилась с 73% при исследовании менее 10 лимфоузлов до 80% при исследовании от 11 до 20 узлов и до 87% при исследовании более 20 лимфоузлов ($P=0.0001$) [11]. Минимальное количество лимфоузлов, которые должны быть исследованы, по данным разных исследовательских групп колеблется от 8 до 16 [12-19]. Тем не менее, в большинстве клиник по разным причинам рутинно исследуется менее 10 лимфоузлов [20].

Увеличение лимфатических узлов, особенно при изменении их эллипсоидной формы, как правило, связывают с метастатическим их поражением. Однако метастазы могут обнаруживаться не только в увеличенных лимфоузлах. Напротив, Herrera [21,22] обнаружил, что у 66% больных при раке ободочной кишки и 78% больных при раке прямой кишки метастазы выявлялись в лимфатических узлах менее 5 мм в диаметре. До 70% пораженных метастазами лимфатических узлов при колоректальном раке имеют размеры менее 5 мм [23,24].

Все это привело к необходимости поиска новых методов выявления метастазов в лимфатические

узлы. Одним из методов выделения лимфоузлов стал метод с использованием растворителей жира. Среднее количество лимфатических узлов, выявляемых данным методом, может колебаться от 18 до 52 [21,25,26], стадия с N(-) до N(+) повышается на 8,6% [25]. Однако данная методика довольно трудоемка и занимает по времени от 1 до 5 недель [25,26]. Несмотря на то, что существуют сообщения о более быстрых методах очистки макропрепаратов от жира, метод широкого применения в практике не получил.

Одним из методов, повышающих результат выявления метастазов в лимфоузлы, стал метод идентификации сторожевого (сигнального) лимфоузла, т.е. лимфоузла, осуществляющего дренаж лимфы непосредственно из опухоли. Таким образом, сторожевой лимфоузел имеет наибольшие шансы накапливать метастазы и часто является единственным местом, в котором они выявляются [27].

История картирования лимфатических узлов начинается с 1923 года, когда Braithwaite изучал ток лимфы от илеоцекального клапана с помощью индигокармина. В 1950 году Weinberg и Greaney предприняли с помощью красителя составить лимфатическую карту при раке желудка и раке легкого.

Cabanas впервые применил термин «сторожевой лимфоузел» в 1977 году при исследовании лимфооттока при раке полового члена [28]. Позже термины «лимфатическое картирование» (lymphatic mapping - LM) и «сторожевая лимфоаденэктомия» (sentinel lymphadenectomy - SL) использовались при меланоме и раке молочной железы (РМЖ) [29,30]. Основной идеей является положение о том, что если в сторожевом лимфоузле, идентифицированном во время хирургического вмешательства, не выявляются признаки метастатического поражения, то и в других региональных лимфоузлах отсутствуют микрометастазы. Морфологическое исследование сторожевого лимфоузла позволяло снизить агрессивность хирургического вмешательства, поскольку у больных с SN(-) результатами отпадала необходимость выполнения лимфаденоэктомии.

В настоящее время в литературе широко обсуждается возможность использования метода в стадировании колоректального рака. Но, в отличие от меланомы и РМЖ, исследование сторожевых лимфоузлов при колоректальном раке не является процедурой, модифицирующей стандартное оперативное вмешательство. Данная процедура при колоректальном раке имеет значение для более точного определения стадии заболевания.

В 1999 году Joosten et al. впервые использовали технику определения сторожевого лимфоузла при колоректальном раке. У 50 пациентов краситель при раке ободочной кишки вводился субсерозно непосредственно в опухоль и при раке прямой кишки перед операцией - в подслизистый слой при ректоскопии. Сторожевые лимфоузлы были определены лишь у 70% пациентов, чувствительность метода составила всего 45%, а изменение стадии в сторону повышения - 4%. На основании полученных данных был сделан вывод о неприменимости концепции сторожевых лимфоузлов при колорек-

тальном раке [31]. Неудовлетворительные результаты получили и другие исследователи [19].

Одним из первых исследований сторожевых лимфоузлов при колоректальном раке, ставшим отправной точкой для последующих работ, явилась работа Saha с соавторами (2000). Была исследована роль сторожевых лимфоузлов в стадировании колоректального рака с использованием красителя «Лимфазурин». Сторожевые лимфоузлы были выявлены у 99% больных, при этом у 95% пациентов с SN(-) в остальных «несторожевых» лимфоузлах отсутствовали метастазы. Авторам удалось в 18% случаях при исследовании «сторожевых» лимфоузлов установить более высокую стадию заболевания, чем при рутинных методах исследования [32].

После 2000 года в большинстве исследований были получены результаты, свидетельствующие об эффективности картирования лимфатических узлов при колоректальном раке [33-46].

Для определения сторожевого лимфоузла субсерозно в опухоль с четырех точек вводится краситель (лимфазурин и т.п.). В течение 2-3 мин происходит прокрашивание лимфатического узла в непосредственной близости от опухоли.

Среднее количество выявленных сторожевых лимфоузлов на одного пациента составляет от 1,5 [47] до 3,5 [48].

В большинстве исследований сторожевые лимфоузлы подвергаются ИГХ анализу. Процент изменений стадии в сторону повышения колеблется от 2 до 20, при использовании ПЦР диагностики - от 8 до 30% [49,50,51].

В настоящее время существует два основных метода определения сторожевых лимфоузлов: 1) Окрашивание красителем (метиленовая синь, Лимфазурин 1%); 2) Радионуклеидные методы - введение лимфотропного радиофармпрепарата (РФП).

Оптимальным РФП для выявления СЛУ являются меченный ^{99m}Tc радиоактивный коллоид. При этом определяющими в выборе индикатора являются размеры радиоактивных частиц, коллоид с размером частиц менее 50 нм может накапливаться не только в СЛУ, но и в последующих узлах (Peganelli G. et al., 1998), частицы более 100 нм медленно мигрируют с места инъекции. Оптимальным для выявления СЛУ был признан коллоид с размером частиц от 50 до 80 нм. При опухолях желудочно-кишечного тракта эффективность данной методики изучается в научных исследованиях, и до сих пор не разработано достоверного способа их определения. В первую очередь не решен вопрос о месте и времени введения РФП (Balch C.M., 1981; Alazraki N.P. et al., 2000; Barranger, 2004).

Несмотря на высокую чувствительность метода, существует вероятность ложно-отрицательного результата. Этому могут способствовать следующие причины: 1) Обструкция лимфатических сосудов опухолью может изменить направление движения лимфы по альтернативному пути к другим лимфатическим узлам, которые впоследствии могут ошибочно быть приняты за сторожевые, не имея на данный момент признаков метастатического пора-

жения. Такая ситуация описана при раке молочной железы [52]; 2) Ошибки при патоморфологическом исследовании лимфоузлов; 3) При мобилизации ободочной или прямой кишок разрушаются пути лимфооттока, что может препятствовать накоплению красителя в лимфатическом узле; 4) Погрешности в технике выполнения метода, так как имеет существенное значение место инъекции красителя. При неправильном определении места введения красителя может просто не попасть в лимфатические сосуды, осуществляющие дренаж лимфы к сторожевому лимфатическому узлу.

Таким образом, определение сторожевых лимфоузлов - новое направление в колоректальной хирургии, позволяющее идентифицировать СЛУ у большинства пациентов и совершенствующее стадирование КРР по категории N. Метод не требует серьезных материальных затрат, прост, доступен и может использоваться в любой клинике.

Список литературы

- Smith R.A., Cokkinides V., von Eschenbach A.C. et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer // *CA Cancer J Clin.* - 2002. - P. 8-22.
- Le Voyer T.E., Sigurdson E.R., Hanlon A.L. et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089 // *J Clin. Oncol.* - 2003. - P. 2912-2919.
- Clarke G., Ryan E., O'Keane J.C. et al. The detection of cytokeratins in lymph nodes of Dukes' B colorectal cancer subjects predicts a poor outcome // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* - 2000. - Vol. 12. - P. 549-552.
- Rosenberg R., Hoos A., Mueller J. et al. Prognostic significance of cytokeratin-20 reverse transcriptase polymerase chain reaction in lymph nodes of node-negative colorectal cancer patients // *J Clin Oncol.* - 2002. - Vol. 20. - P. 1049-1055.
- Lemmens V.E., van Lijnschoten I., Janssen-Heijnen M.L. et al. Pathology practice patterns affect lymph node evaluation and outcome of colon cancer: a population-based study // *Annals of Oncology.* - 2006. - Vol. 17. - P. 1803-1809.
- Zaniboni A., Labianca R. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: an elephant in the living room // *Annals of Oncology.* - 2004. - Vol. 15. - P. 1310-1318.
- Andre T., de Gramont A. Study Group of Clinical Research in Radiotherapies Oncology, Oncology Multidisciplinary Research Group. An overview of adjuvant systemic chemotherapy for colon cancer // *Clin Colorectal Cancer.* - 2004. - Vol. 4. - P. 22-28.
- Codignola C., Zorzi F., Zaniboni A. et al. Is there any Role for Sentinel Node Mapping in Colorectal Cancer Staging? Personal Experience and Review of the Literature // *Jpn J Clin Oncol.* - 2005. - Vol. 35. - P. 645-650.
- Wong J.H., Bowels B.J., Beuno R., Shimizu D. Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients // *Dis Colon Rectum.* - 2001. - Vol. 44. - P. 850-856.
- Esser S., Reilly W.T., Riley L.B., Eyvazzadeh C., Arcona S. The role of sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer // *Dis Colon Rectum.* - 2001. - Vol. 44. - P. 850-856.
- Le Voyer T.E., Sigurdson E.R., Hanlon A.L. et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089 // *J Clin Oncol.* - 2003. - Vol. 21. - P. 2912-2919.
- Steele G.J. Colorectal cancer / R.J. McKenna, G.P. Murphy // *Cancer surgery.* - Philadelphia: Lippincott, 1994. - P. 125-184.
- Mainprize K.S., Kulacoglu H., Hewavisinthe J., Savage A., Mortensen N., Warren B.F. How many lymph nodes to stage colorectal carcinoma // *J Clin Pathol.* - 1998. - Vol. 51. - P. 165-166.
- Wong J.H., Severino R., Honnebie M.B., Tom P., Namiki T.S. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma // *J Clin Oncol.* - 1999. - Vol. 17. - P. 2896-2900.
- Maurel J., Launoy G., Grosclaude P. et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel: a French population-based study // *Cancer.* - 1998. - Vol. 82. - P. 1482-1486.
- Tang R., Wang J.Y., Chen J.S. et al. Survival impact of lymph node metastasis in TNM stage III carcinoma of the colon and rectum // *J Am Coll Surg.* - 1995. - Vol. 180. - P. 705-712.
- Fielding L.P., Arsenault P.A., Chapuis P.H. et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT) // *J Gastroenterol Hepatol.* - 1991. - Vol. 6. - P. 325-344.
- Goldstein N.S., Sanford W., Coffey M., Layfield L.J. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered // *Am J Clin Pathol.* - 1996. - Vol. 106. - P. 209-216.
- Cserni G., Vajda K., Tarjan M., Bori R., Svebis M., Baltas B. Nodal staging of colorectal carcinomas from quantitative and qualitative aspects. Can lymphatic mapping help staging? // *Pathol Oncol Res.* - 1999. - Vol. 5. - P. 291-296.
- Braat A.E., Oosterhuis J.W.A., de Vries J.E. et al. Lymphatic Staging in Colorectal Cancer: Pathologic, Molecular, and Sentinel Node Techniques // *Dis Colon Rectum.* - 2005. - Vol. 48. - P. 371-383.
- Herrera-Ornelas L., Justiniano J., Castillo N., Petrelli N.J., Stulc J.P., Mittelman A. Metastases in small lymph nodes from colon cancer // *Arch Surg.* - 1987. - Vol. 122. - P. 1253-1256.
- Herrera L., Villarreal J.R. Incidence of metastases from rectal adenocarcinoma in small lymph nodes detected by a clearing technique // *Dis Colon Rectum.* - 1992. - Vol. 35. - P. 783-786.
- Rodriguez-Bigas M.A., Maamoun S., Weber T.K., Penetrante R.B., Blumenson L.E., Petrelli N.J. Clinical significance of colorectal cancer: metastases in lymph nodes < 5 mm in size // *Ann Surg Oncol.* - 1996. - Vol. 3. - P. 124-130.

24. Haboubi N.Y., Abdalla S.A., Amini S. et al. The novel combination of fat clearance and immunohistochemistry improves prediction of the outcome of patients with colorectal carcinomas: a preliminary study // *Int J Colorectal Dis.* – 1998. – Vol. 13. – P. 99-102.
25. Scott K.W., Grace R.H. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance // *Br J Surg.* – 1989. – Vol. 76. – P. 1165-1167.
26. Pickren J.W. Current concepts in cancer. Nodal clearance and detection // *JAMA.* – 1975. – Vol. 231. – P. 969-971.
27. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // *Arch Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 392-399.
28. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma // *Cancer.* – 1977. – Vol. 39. – P. 456-466.
29. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer // *Ann Surg.* – 1994. – Vol. 220. – P. 391-398.
30. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // *Arch Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 392-399.
31. Joosten J.J., Strobbe L.J., Wauters C.A., Pruszczyński M., Wobbes T., Ruers T.J. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma // *Br J Surg.* – 1999. – Vol. 86. – P. 482-486.
32. Saha S., Wiese D., Badin J. et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging // *Ann Surg Oncol.* – 2000. – Vol. 7. – P. 120-124.
33. Tsioulis G.J., Wood T.F., Morton D.L., Bilchik A.J. Lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes upstage gastrointestinal neoplasms // *Arch Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 926-932.
34. Waters G.S., Geisinger K.R., Garske D.D., Loggie B.W., Levine E.A. Sentinel lymph node mapping for carcinoma of the colon: a pilot study // *Am Surg.* – 2000. – Vol. 66. – P. 943-945.
35. Wood T.F., Tsioulis G.J., Morton D.L. et al. Focused examination of sentinel lymph nodes upstages early colorectal carcinoma // *Am Surg.* – 2000. – Vol. 66. – P. 998-1003.
36. Wiese D.A., Saha S., Badin J. et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma // *Arch Pathol Lab Med.* – 2000. – Vol. 124. – P. 1759-1763.
37. Kitagawa Y., Fujii H., Mukai M. et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer // *Surg Clin North Am.* – 2000. – Vol. 80. – P. 1799-1809.
38. Saha S., Nora D., Wong J.H., Wiese D. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer—a review // *Surg Clin North Am.* – 2000. – Vol. 80. – P. 1811-1819.
39. Bilchik A.J., Saha S., Wiese D. et al. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter phase II trial // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1128-1136.
40. Wood T.F., Saha S., Morton D.L. et al. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: in vivo, ex vivo, and laparoscopic techniques // *Ann Surg Oncol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 150-157.
41. Merrie A.E., van Rij A.M., Phillips L.V., Rossaak J.I., Yun K., McCall J.L. Diagnostic use of the sentinel node in colon cancer // *Dis Colon Rectum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 410-417.
42. Wong J.H., Steineman S., Calderia C., Bowles J., Namiki T. Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum // *Ann Surg.* – 2001. – Vol. 233. – P. 515-521.
43. Paramo J.C., Summerall J., Wilson C. et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer // *Am J Surg.* – 2001. – Vol. 182. – P. 40-43.
44. Wood T.F., Spirt M., Rangel D. et al. Lymphatic mapping improves staging during laparoscopic colectomy for cancer // *Surg Endosc.* – 2001. – Vol. 15. – P. 715-719.
45. Feig B.W., Curley S., Lucci A. et al. A caution regarding lymphatic mapping in patients with colon cancer // *Am J Surg.* – 2001. – Vol. 182. – P. 1707-1712.
46. Saha S., Bilchik A., Wiese D. et al. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique—a multicenter trial // *Ann Surg Oncol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 94-98.
47. Broderick-Villa G., Ko A., O'Connell T.X., Guenther J.M., Danial T., DiFronzo L.A. Does tumor burden limit the accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer? // *Cancer J.* – 2002. – Vol. 8. – P. 445-450.
48. Kitagawa Y., Watanabe M., Hasegawa H. et al. Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer // *Dis Colon Rectum.* – 2002. – Vol. 45. – P. 1476-1480.
49. Bilchik A.J., Saha S., Wiese D. et al. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter phase II trial // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1128-1136.
50. Merrie A.E., van Rij A.M., Phillips L.V., Rossaak J.I., Yun K., McCall J.L. Diagnostic use of the sentinel node in colon cancer // *Dis Colon Rectum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 410-417.
51. Bilchik A.J., Nora D., Tollenaar R.A. et al. Ultrastaging of early colon cancer using lymphatic mapping and molecular analysis // *Eur J Cancer.* – 2002. – Vol. 38. – P. 977-985.
52. Borgstein P.J., Pijpers R., Comans E.F., van Diest P.J., Boom R.P., Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection // *J Am Coll Surg.* – 1998. – Vol. 186. – P. 275-283.