

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.33-006.6-07:616.428-007.61

В.М.Седов, М.Г.Рыбакова, А.Н.Яицкий, И.Н.Данилов, О.Р.Мельников, Р.В.Грозов,
Д.А.Алексеев

РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.М.Седов), кафедра патологической анатомии
(зав. — проф. М.Г.Рыбакова) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Ключевые слова: рак желудка, сигнальный лимфатический узел, стадирование рака желудка.

Введение. Рак желудка занимает второе место в структуре заболеваемости у мужчин (14,7%) и третье в структуре заболеваемости у женщин (10,8%) в России и является причиной по меньшей мере 750 тыс. случаев смерти в год во всем мире. Частота рака желудка ниже таковой рака легкого, молочной железы и толстой кишки. В 2000 г. отмечено 876 000 новых случаев (8,7% от общего числа заболевших раком). Смертность при этом составила 10,4% [3].

Залогом успеха в лечении рака желудка является выявление ранних форм заболевания, когда возможно выполнить радикальное хирургическое вмешательство, заключающееся в полном удалении первичной опухоли и моноблочном удалении зон возможного метастатического поражения. К сожалению, в России частота обнаружения ранних форм рака желудка не превышает 10–20%, а у 75% первично выявленных больных заболевание диагностируется в III–IV стадии [2]. При отсутствии гематогенных и имплантационных метастазов решающими неблагоприятными прогностическими факторами являются глубина инвазии стенки желудка и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Метастазы в лимфатические узлы обнаруживают примерно в 70% всех лапаротомий по поводу рака [4], и у 83% больных при первично выявленной опухоли уже существуют метастазы в регионарные лимфатические узлы [2]. Это обуславливает сложившееся представление, что лишь адекватно выполненная лимфодиссекция может определять достоверное стадирование и успех в лечении рака желудка. Существующие стандарты хирургического лечения рака желудка основаны на результатах исследований японских авторов, в частности втором издании классификации рака желудка JGCA [5]. Объем лимфодиссекции определяется на

основании стадии заболевания, гистологической и морфологической форме опухоли, её локализации. Все чаще встречается мнение, что стандартный объем вмешательства должен включать все лимфатические узлы второго этапа метастазирования, т.е. лимфодиссекцию D2 [1]. Целесообразность расширения объема оперативного вмешательства до D3 до сих пор дискутируется. Поводом для дискуссий является то, что при расширении объема лимфодиссекции одновременно увеличивается длительность и техническая сложность операции, повышаются ее агрессивные свойства и создаются условия для увеличения частоты осложнений. Следовательно, в настоящее время назрела необходимость в методиках, обеспечивающих визуализацию лимфатических узлов во время операции как условия оптимальной лимфодиссекции.

В 1960 г. в литературе появился термин «сигнальный лимфатический узел», а в 1977 г. Cabanas первым сформулировал основной постулат физиологического значения сигнального лимфатического узла при раке как маркера наличия лимфогенного распространения опухоли. Методики выявления и использования сторожевого лимфатического узла в этом качестве применялись при меланоме, раке молочной железы, а с 1997 г. появились ряд работ при солидных опухолях других органов.

Цель нашего исследования — определение роли сигнального лимфатического узла в интраоперационной оценке лимфогенного распространения рака желудка.

Материал и методы. В эксперименте на животных (кролики) была разработана методика использования лимфотропного красителя для интраоперационного картирования путей лимфооттока от желудка. Отработанный способ введения, получено подтверждение эффективности окраски лимфатических путей и узлов, выявлены возможные ошибки при окраске и способы избежать их. После этого, на осно-

вании информированного согласия пациентов, проведена клиническая апробация методики. Результаты исследования основаны на опыте оперативного лечения 32 больных раком желудка, оперированных в 2007 г. Мужчин было 18 человек, женщин — 14. Средний возраст больных составил 65 лет (от 48 до 81 года). Опухоль локализовалась в верхней трети у 2 пациентов, в верхней и средней трети — у 5, в средней трети — у 4, в средней и нижней трети — у 4, в нижней трети — у 13, тотальное поражение желудка с распространением на все отделы — у 4. При этом у 2 больных отмечалось распространение опухоли на двенадцатиперстную кишку и у 4 — на пищевод. По классификации Бормана тип 1 наблюдался у 7 больных, тип 2 — у 2, тип 3 — у 14 и тип 4 — у 10. Таким образом, наиболее частыми макроскопическими формами опухоли являлись язвенно-инфильтративная и инфильтративная формы — всего у 24 из 32 (75%) пациентов, прогностически неблагоприятных относительно лимфогенного распространения. По гистологической классификации высокодифференцированные аденокарциномы были у 5 пациентов, умереннодифференцированные аденокарциномы — у 7, низкодифференцированные аденокарциномы — у 10, слизеобразующий рак — у 4, перстневидно-клеточный — у 5, недифференцированный рак — у 1. По классификации Ларена опухоли распределились следующим образом: 22 — кишечный тип и 10 — диффузный. По распространению на соседние органы опухоли распределились следующим образом: прорастание в брыжейку поперечной ободочной кишки — 3 наблюдения, прорастание в селезенку — 1, прорастание в несколько органов — 2, без прорастания в соседние органы — 26. Таким образом, распространение опухоли на соседние органы наблюдалось у 18% больных.

Выполнены следующие операции: дистальная субтотальная резекция желудка — у 19 пациентов, проксимальная субтотальная резекция желудка — у 3, гастрэктомия — у 10. Из всех операций 2 были условно-радикальными (удалялись отдаленные метастазы, выявленные при операции) и 30 — радикальными, 16 вмешательств из 32 носили комбинированный характер. Из них у 6 больных выполнена резекция пищевода, у 8 — спленэктомия, у 3 — резекция поджелудочной железы, у 4 — резекция брыжейки поперечной ободочной кишки, у 2 — резекция двенадцатиперстной кишки, у 2 — резекция прочих органов. Для определения границы вмешательства использовалось интраоперационное срочное гистологическое исследование соответствующего края резекции.

Интраоперационная идентификация регионарных лимфатических узлов осуществлялась после ревизии с помощью картирования путей лимфооттока. В качестве картирующего вещества применяли лимфотропный краситель «BLEU PATENTE V», который вводили в стенку желудка субсерозно над опухолью в зависимости от ее размеров, локализации, от 0,5 до 2,0 мл (рис. 1).

Сразу после введения красителя приступали к мобилизации желудка. Уже через несколько секунд намечалось окрашивание «основного вектора лимфооттока» от опухоли, а первый изменивший окраску лимфатический узел считался «сигнальным» вне зависимости от его размеров. Для последующей точной идентификации узла в препарате его маркировали лигатурой. В ходе операции выполняли лимфодиссекцию в объеме D2. Объем диссекции корректировали интраоперационно в сторону увеличения, если окраска выявляла дополнительные лимфатические узлы, часто небольших размеров (2–3 мм), не входящие в объем первично планируемой нами лимфодиссекции.

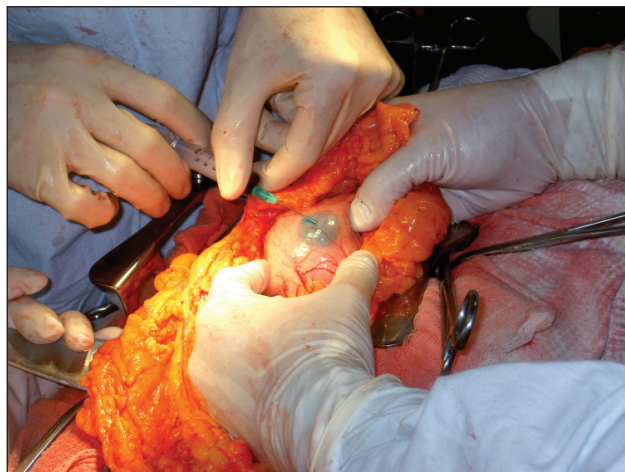


Рис. 1. Субсерозное введение лимфазурина.

После операции все видимые лимфатические узлы в препарате выделяли, классифицировали по бассейнам лимфооттока и отправляли на гистологическое исследование. После макроскопического исследования и вырезки фрагменты обрабатывали общепринятым способом и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, альциановым синим.

Сигнальный лимфатический узел отсылали на исследование отдельно от остальных и, кроме гистологического исследования с использованием окрасок гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, азуром и эозином, в каждом наблюдении было проведено иммуногистохимическое исследование. На срезах толщиной 5 мкм были выполнены реакции с антителами к общему цитокератину (ПанЦит), эпителиальному мембранному антигену (ЭМА), общему антигену производных мезенхимы — виментину (Вим) и антигену макрофагов CD68 с использованием системы визуализации LSAB2, хромогена — диаминобензидина («DakoCytomation», Дания). За метастазы рака принимали клетки с иммунофенотипом ПанЦит +, ЭМА +, ВИМ-, CD68- (рис. 2, 3). После анализа результатов этих исследований проводили окончательное стадирование опухоли.

Послеоперационная летальность составила 3% (1 пациент из 32). Причина смерти — осложнение сопутствующего заболевания (острый инфаркт миокарда). Послеоперационные осложнения наблюдались у 8 больных.

Результаты и обсуждение. Главный вектор лимфооттока от зоны опухоли желудка визуализировался окрашиванием во всех случаях в течение первых 5 мин после введения красителя. Во всех наблюдениях в течение 10–15 мин начиналось окрашивание первых лимфатических узлов. Именно эти узлы следует считать сигнальными. Распространение красителя по лимфатическим путям наблюдалось в ходе мобилизации желудка и сохранялось к моменту выполнения лимфодиссекции. Окрашенные лимфатические коллекторы хорошо дифференцировались, что существенно облегчало их идентификацию (рис. 4).

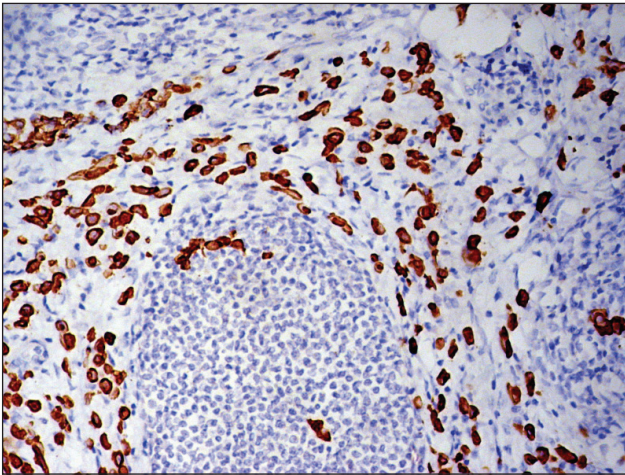


Рис. 2. Экспрессия общего цитокератина опухолевыми клетками.
Ув. 400.

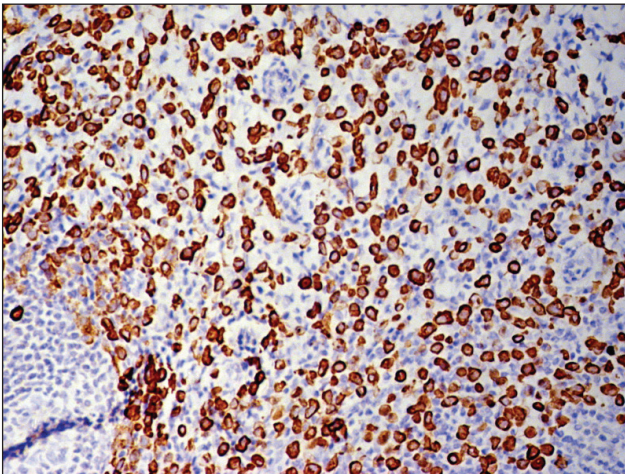


Рис. 3. Экспрессия эпителиального мембранного антигена опухолевыми клетками.
Ув. 400.

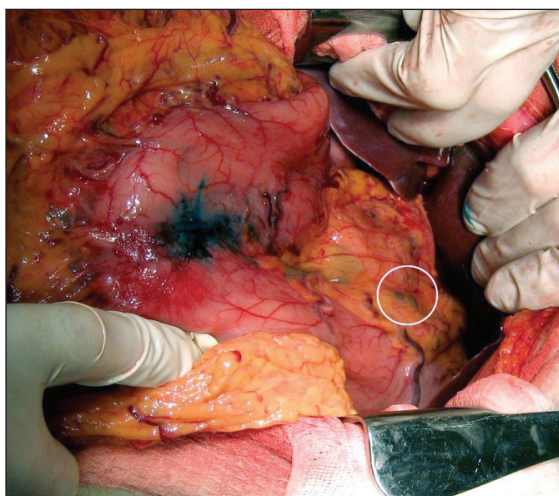


Рис. 4. Окрашенные лимфазурином лимфатические узлы малого сальника (обведены кружком).

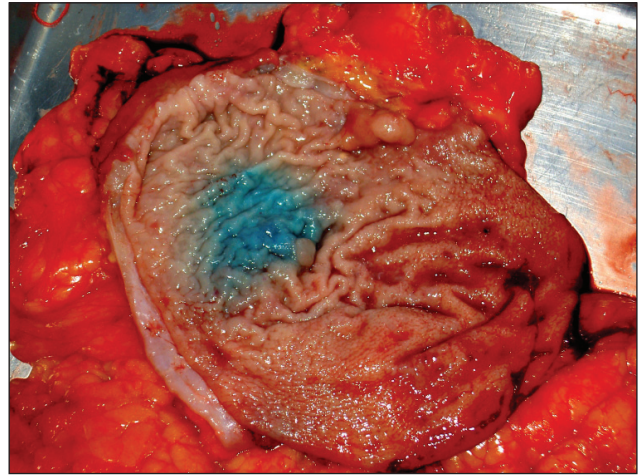


Рис. 5. Пятно лимфотропного красителя на слизистой оболочке желудка.

При осмотре препарата со стороны слизистой оболочки всегда отмечали отчетливое пятно красителя, которое распространялось на всё основание опухоли или на большую его часть в зоне введения лимфазурина (рис. 5). Таким образом, введенный субсерозно с соблюдением принципов абластики краситель распространялся на слизистую оболочку и проникал в опухоль.

В среднем при лимфодиссекции удаляли 19 лимфатических узлов (от 16 до 40), что соответствует современным представлениям о стадировании рака желудка (необходимое минимальное количество для адекватного стадирования — 16). При гистологическом исследовании лимфатических узлов выявлены следующие закономерности. В 22 наблюдениях из 32 имелись метастазы в лимфатические узлы, в 7 — «сигнальный» лимфатический узел не был поражен метастазами при наличии метастазов в других лимфатических узлах, что составило 31%, в 3 (13,6%) — метастазы обнаруживали только в «сигнальном» лимфатическом узле. В 3 наблюдениях из 15 метастазы в сигнальном лимфатическом узле обнаруживали исключительно при иммуногистохимическом исследовании. У 10 больных метастазов во всех удаленных лимфатических узлах выявлено не было. Таким образом, при первичной оценке чувствительность метода составила 78% (25 из 32), однако в 12% наблюдений только сигнальный лимфатический узел оказался поражен метастазами.

У 16 больных из 32 метод позволил адекватно определить линию диссекции, у 1 из них расширив ее и до частичной D3-диссекции. Причем, у всех пациентов в части удаленных лимфатических узлов при гистологическом исследовании были выявлены метастазы рака. Отмечено, что даже тогда, когда краситель не распространяется за

пределы зоны стандартной лимфодиссекции, его введение помогает существенно точнее идентифицировать ближайшие к опухоли лимфатические узлы и сосуды, в частности те из них, которые недоступны пальпации и визуальному определению. Это определяет более высокую точность и достоверность результатов гистологического исследования и адекватного стадирования опухоли. Без использования метода возможна выделенная достаточного количества лимфатических узлов (не менее 16) для гистологического исследования в большинстве случаев представляется сомнительной.

Выводы. 1. Интраоперационное картирование путей лимфооттока является эффективным методом выявления «сигнального» лимфатического узла, дает возможность выполнить адекватную лимфодиссекцию в ходе операций по поводу рака желудка.

2. Выявление «сигнального» лимфатического узла и его иммуногистохимическое исследование повышают точность послеоперационного стадирования рака желудка.

3. Визуализация лимфатических узлов в препарате дает возможность увеличить количество лимфатических узлов, направляемых на гистологическое исследование.

4. Отсутствие метастазов в сигнальном лимфатическом узле при раке желудка не является определяющим критерием для отказа от выполнения лимфодиссекции в объеме D2.

5. Методика интраоперационного картирования лимфатических путей не имеет ярко

выраженных побочных эффектов, проста в выполнении, удлинит время операции только на срок выполнения инъекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные аспекты стадирования // *Практ. онкол.*—2001.—№ 3.—С. 9–17.
2. Лойт А.А., Гуляев А.В., Михайлов Г.А. Рак желудка. Лимфогенное метастазирование.—М.: МЕДпресс-информ, 2006.—56 с.
3. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Эпидемиология рака желудка // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*—2002.—№ 3.—С. 18–26.
4. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Лимфогенное метастазирование рака желудка // *Анн. хир.*—1997.—№ 4.—С. 25–31.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma — 2nd English Edition. Special article // *Gastric Cancer.*—1998.—Vol. 1.—P. 10–24.

Поступила в редакцию 24.09.2008 г.

V.M.Sedov, M.G.Rybakov, A.N.Yaitsky, I.N.Danilov,
O.R.Melnikov, R.V.Grozov, D.A.Alekseev

THE ROLE OF A SIGNAL LYMPH NODE IN SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC CANCER

A method of intraoperative mapping of the lymph outflow tracts was used in 32 patients for a detection of the signal lymph node in gastric cancer using a lymphotropic stain BLUE PATENT V. The test-sensitivity was 78%. The intraoperative mapping of the lymph outflow tracts allows the volume and zone dissection in operations for gastric cancer to be exactly determined. The detection of the “signal” lymph node and its immunohistochemical investigation increases the accuracy of postoperative staging of gastric cancer. The absence of metastases in the signal lymph node in gastric cancer is not a determining criterion for refusal to perform lymphodissection in D2 volume.