

ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

С.Г. Афанасьев, А.В. Августинович, В.И. Чернов, И.Г. Синилкин

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru*

Проведена оценка эффективности радионуклидного определения «сторожевых» лимфатических узлов при раке желудка. В исследование были включены 46 больных, из них у 22 лимфотропный РФП (^{99m}Tc -«Nanocis»), в дозе 80 MBq вводился субмукозно накануне операции, при эндоскопии, у 26 – непосредственно во время хирургического вмешательства, путем субсерозных инъекций. Чувствительность, специфичность и точность методики в группе с интраоперационным введением РФП составили 93, 100 и 96 %, при эндоскопическом введении – 75, 100 и 86 % соответственно. При плановой гистологической проводке метастатическое поражение «сторожевых» лимфоузлов выявлено в 47 %, независимо от стадии и локализации опухолевого процесса случаев «skip»-метастазов не зарегистрировано. Частота метастатического поражения СЛУ нарастает по мере увеличения глубины опухолевой инвазии в стенку желудка, размеров и степени дедифференцировки опухоли.

Ключевые слова: рак желудка, «сторожевые» лимфатические узлы.

RADIO-GUIDED SENTINEL LYMPH NODE DETECTION IN GASTRIC CANCER PATIENTS

*S.G. Afanasyev, A.V. Avgustinovich, V.I. Chernov, I.G. Sinilkin
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk
12/1 Savinykh Street, 634028-Tomsk, e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru*

Efficacy of radio-guided sentinel lymph node detection in gastric cancer patients was assessed. The study included 46 patients. Lymphotropic radioactive tracer (^{99m}Tc -Nanocis) at a dose of 80 MBq was administered to 22 patients during endoscopy on the day before surgery and to 26 patients during surgery by means of subserosal injections. Sensitivity, specificity and accuracy were 93 %, 100 % and 96 % for patients with intraoperative injection of radioactive tracer and 75 %, 100 % and 86 %, respectively for patients with endoscopic administration of radioactive tracer. Histological examination revealed metastatic involvement of sentinel lymph nodes in 47 % of patients. No «skip»-metastases were registered irrespective of the stage and site of the tumor. Frequency of metastatic involvement of sentinel lymph nodes was increasing as the depth of tumor invasion into the gastric wall, sizes and grade of tumor differentiation were growing.

Key words: gastric cancer, sentinel lymph nodes.

Рак желудка в настоящее время занимает 2-е место в структуре общей онкологической заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируется 755 тыс. новых случаев и 628 тыс. смертей от этого заболевания. В структуре онкологической заболеваемости данная патология составляет 12,3 %. Основным фактором, определяющим прогноз при раке желудка (РЖ), является лимфогенное распространение опухолевого процесса. Стойкое излечение возможно только на начальных стадиях процесса, когда практически отсутствуют клинические проявления заболевания, а инструментальная диагностика крайне затруднена [1, 3, 5].

Ключевым методом лечения рака желудка, остается хирургическое вмешательство. Основные принципы радикальных операций по поводу РЖ были разработаны одними из первых в практической онкологии и в настоящее время

не подлежат сомнению. Предпринимаются попытки решить проблему улучшения результатов лечения местнораспространенного рака желудка за счет расширения объема хирургического вмешательства путем перигастральной лимфодиссекции в объеме D_2 и более [6, 13]. Однако на нынешнем этапе в мировой литературе имеются диаметрально противоположные мнения об отдаленной эффективности расширенных и комбинированных операций. В ряде рандомизированных исследований, проведенных в основном западноевропейскими хирургами [9, 15], не подтверждаются преимущества радикальных операций с широкой лимфодиссекцией перед стандартными вмешательствами, на чем настаивают японские и российские авторы [2, 6, 13].

Применительно ко многим злокачественным новообразованиям внутренних локализаций, и

к раку желудка в частности, стратификация по стадиям на этапе предоперационной диагностики не является окончательной. Единственным надежным методом, определяющим состояние регионарных лимфатических узлов и, соответственно, стадирование опухолевого процесса, является морфологическое исследование удаленного препарата. В последние годы широко обсуждается концепция «выбора объема хирургического лечения в зависимости от стадии». Исследование «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ), по мнению ряда авторов, может сократить объем вмешательства и минимизировать тем самым его травматичность примерно у 1/3 больных, у которых по статистике отсутствуют лимфогенные метастазы [4, 7, 8]. До недавнего времени концепция «сторожевых» лимфатических узлов при раке желудка подвергалась серьезной критике, что связано со сложностью путей лимфоттока от этого органа и наличием большого количества лимфатических коллатералей [12, 14]. Однако сейчас негативная точка зрения пересматривается, в литературе появляются сообщения о достаточно высокой диагностической эффективности рассматриваемой методики [10, 11]. По сути, проблема СЛУ при раке желудка находится на этапе накопления фактического материала, окончательно не решены вопросы о методе детекции (применение лимфотропных красителей или РФП), способах введения визуализируемого агента, частоте «skip»-метастазов и ряд других, что определило проведение данного исследования.

Цель исследования – оценить эффективность радионуклидной методики определения СЛУ у больных раком желудка в зависимости от способа введения РФП.

Материал и методы

За период 2007–2009 гг. в отделении то-ракоабдоминальной онкологии совместно с отделением радионуклидной диагностики исследование сторожевых лимфоузлов выполнено у 46 больных раком желудка (РЖ), из них было 17 женщины, 29 мужчин, в возрасте от 30 до 73 лет, средний возраст составил $59 \pm 4,3$ года. У большинства больных был диагностирован рак тела желудка – 19 (41,3 %) наблюдений, у 13 (28,3 %) пациентов выявлена опухоль пилоро-

антрального отдела, у 9 (19,6 %) – проксимального отдела, у 5 (10,8 %) – тотальное поражение желудка. Практически у всех больных диагностирована аденокарцинома различной степени дифференцировки – 40 (87,0 %), в остальных случаях наблюдался перстневидноклеточный рак.

По глубине инвазии у 9 (19,5 %) больных опухоль была ограничена слизистой оболочкой желудка, что соответствует T_1 , у 18 (39,0 %) – прорастала мышечный слой – T_2 , у 11 (24 %) – серозную оболочку – T_3 , у 8 (17,5 %) пациентов опухолевая инфильтрация выходила за пределы желудочной стенки – T_4 . Стратификация больных по стадиям в зависимости от критерия N осуществлялась после плановой проводки операционного материала, в итоге оказалось, что более чем в половине случаев не было выявлено поражения регионарных лимфатических узлов 24 (52,2 %), что соответствовало N_0 , в 11 (24,0 %) случаях лимфогенная распространенность оценена как N_1 , в 2 (4,3 %) – как N_2 , в 7 (19,5 %) наблюдениях – как N_3 .

Большинству больных – 22 (47,8 %) – выполнена субтотальная дистальная резекция желудка, гастрэктомия – 10 (21,7 %). Кроме того, 9 больным была проведена комбинированная гастрэктомия (таблица), показанием являлась опухолевая инвазия соседних анатомических структур (резекция н/3 пищевода проведена в 4, поджелудочной железы – в 4, диафрагмы – в 3, поперечно-ободочной кишки – в 1, печени – в 2, передней брюшной стенки – в 1 случае), из них 4 пациентам была выполнена резекция более 1 одного смежного органа.

Таблица

Характер оперативных вмешательств

Объем операции	Число больных, абс.ч. (%)
Субтотальная дистальная резекция желудка	22 (47,8)
Гастрэктомия	10 (21,7)
Комбинированная гастрэктомия	9 (19,6)
Операция по типу Осава–Гэрлока	3 (6,5)
Операция по типу Льюиса	2 (4,4)

По способу введения радиофармпрепарата (РФП) все пациенты были разделены на две группы:

- I группа – 22 (47,8 %) больных раком желудка, РФП для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов вводился при ЭГДС за сутки до операции по периметру опухоли субмукозно;

- II группа – 24 (52,2 %) больных РЖ, у которых РФП вводился во время операции паратуморально путем 4 субсерозных инъекций (соответственно бассейнам лимфогенного метастазирования по А.В. Мельникову) в равных дозах препарата.

Во всех случаях использовался радиоактивный лимфотропный коллоид (^{99m}Tc -«Nanocis») в дозе 80 МВк. Выбор способа введения РФП осуществлялся методом «случай–контроль». В I группе больным проводилось контрольное сцинтиграфическое исследование на гамма-камере (Е.САМ 180, Siemens), выполнялось через 20 мин, 2 и 18 ч после введения РФП.

Поиск СЛУ в обеих группах в операционной осуществлялся при помощи гамма-зонда НТЦ ООО «Амплитуда» и гамма-детектором Gamma Finder®II. Лимфоузел рассматривался как «сторожевой», если его радиоактивность втрое превышала радиоактивность окружающих тканей. Поскольку на данном этапе исследования после определения СЛУ не изменялся и был стандартным – D2, срочное морфологическое исследование выявленных «сторожевых» лимфатических узлов не проводилось. Идентифицированные СЛУ в каждом бассейне лимфогенного метастазирования маркировались и исследовались при плановой гистологической проводке отдельно.

Оценка диагностической эффективности представленных методик определения СЛУ проводилась по критериям «чувствительность», «специфичность» и «точность», которые высчитывались по стандартным формулам расчета статистических показателей.

Результаты и обсуждение

При контрольной сцинтиграфии у 15 (68,2 %) пациентов отчетливо определялось депо накопления РФП в месте инъекции, а также в большинстве случаев определялись отдельные участки повышенного накопления РФП в зонах, соответствующих анатомическому располо-

жению лимфатических узлов, принимающих лимфу от исследуемых отделов желудка. Такие «активные» участки гиперфиксации РФП расценивались как «сторожевые» лимфатические узлы (СЛУ). В ряде случаев контрастирования «сторожевых» лимфатических узлов не происходило – 7 больных (31,8 %). При этом очаг накопления регистрировался исключительно в месте введения радиофармпрепарата.

Всего удалось обнаружить 91 СЛУ у 43 пациентов. Количество выявленных на одного пациента СЛУ составило от 1 до 4 (среднее количество выявленных СЛУ – 2,0). При интраоперационной детекции в группе больных с эндоскопическим введением РФП в 3 случаях идентифицировать СЛУ не удалось, при контрольной сцинтиграфии «сторожевые» лимфоузлы также не контрастировались. При интраоперационном введении радиоактивного лимфотропного коллоида СЛУ найдены во всех случаях. Была проанализирована диагностическая эффективность методик детекции СЛУ в зависимости от способа введения ^{99m}Tc -«Nanocis». Чувствительность, специфичность и точность в группе с интраоперационным введением РФП составили 93, 100 и 96 %, при эндоскопическом введении – 75, 100 и 86 % соответственно. Таким образом, методика определения СЛУ с введением РФП непосредственно во время операции является более эффективной по сравнению с эндоскопическим введением РФП.

Наиболее часто были выявлены СЛУ во втором – 45 (49,4 %) лимфоузлов и третьем бассейнах лимфогенного метастазирования по А.В. Мельникову – 21 (23,1 %) лимфоузел. В 4 (4,4%) случаях СЛУ удалось обнаружить в четвертом бассейне метастазирования, из них в 2 случаях выявлено обширное лимфогенное распространение опухолевого процесса (метастазы рака имелись во всех бассейнах метастазирования). Размеры «сторожевых» лимфатических узлов колебались от 0,2 до 1 см. Нами не было выявлено прямой зависимости между размером СЛУ и его метастатическим поражением. При плановом гистологическом исследовании удалённых лимфоузлов у 22 (47,8 %) пациентов выявлено метастатическое поражение сторожевых лимфоузлов, что сочеталось с наличием как минимум одного метастаза в дистальные

лимфоузлы соответствующего коллектора. У 24 (52,2 %) больных СЛУ были интактны, при этом также отсутствовали метастатические изменения в остальных перигастральных лимфоузлах. Таким образом, в нашем исследовании мы не наблюдали феномена «прыгающих» метастазов. Напротив, наблюдалась чёткая последовательность лимфогенного метастазирования рака желудка соответственно бассейнам регионарного лимфооттока.

При анализе особенностей метастатического поражения «сторожевых» лимфатических узлов от основных характеристик опухоли, таких как глубина инвазии процесса, размер образования, степень дифференцировки опухолевого роста, была выявлена прямая зависимость между глубиной инвазии опухоли в стенку желудка и состоянием СЛУ. Отмечено, что по мере нарастания степени опухолевой пенетрации растет количество пораженных СЛУ, достигая максимальных значений при инвазии серозного слоя и выхода опухолевой инфильтрации за пределы желудочной стенки (рис. 1).

Помимо глубины инвазии важное значение имели и «горизонтальные» размеры опухоли. Критическим параметром оказался диаметр, равный 3 см, при его превышении резко возрастал риск метастатического поражения лимфатического аппарата (рис. 2). При опухолях размером от 3 до 5 см СЛУ были заинтересованы в половине случаев, при новообразованиях более 5 см – практически в 100 % наблюдений, тогда как из 16 больных с опухолевым поражением не более 3 см в диаметре метастазы в СЛУ диагностированы в 1 случае.

Неблагоприятным фактором оказалось и нарастание степени дедифференцировки опухоли. Если при высокодифференцированных аденокарциномах метастатическое поражение СЛУ не зафиксировано, то при низкодифференцированном и перстневидно-клеточном раке оно наблюдалось более чем у половины больных (рис. 3).

Таким образом, интраоперационная радиометрическая индикация после субмукозного введения радиоактивного лимфотропного коллоида (^{99m}Tc -«Nanocis», в дозе 80 MBq) во время хирургического вмешательства у больных раком желудка позволяет с чувствительностью

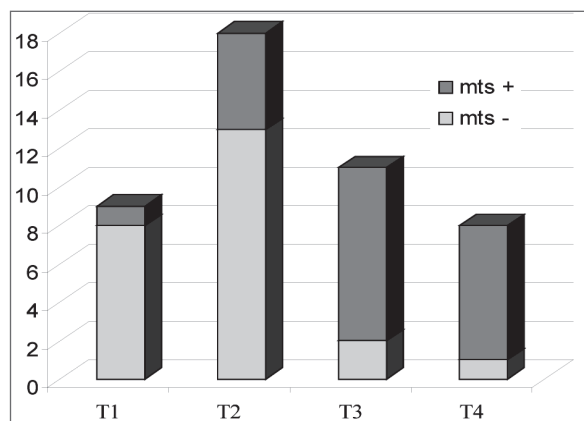


Рис. 1. Зависимость частоты метастатического поражения «сторожевых» лимфатических узлов от глубины опухолевой инвазии стенки желудка

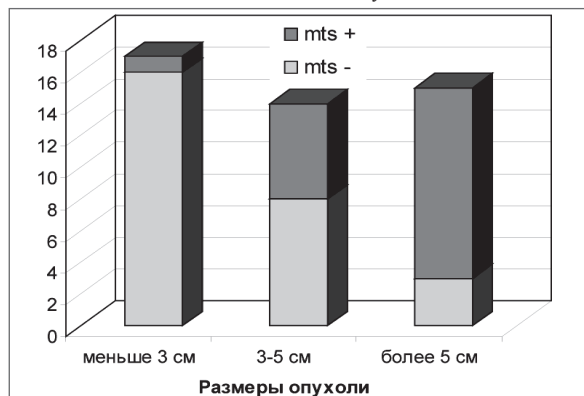


Рис. 2. Зависимость частоты метастатического поражения «сторожевых» лимфатических узлов при раке желудка от размеров опухоли

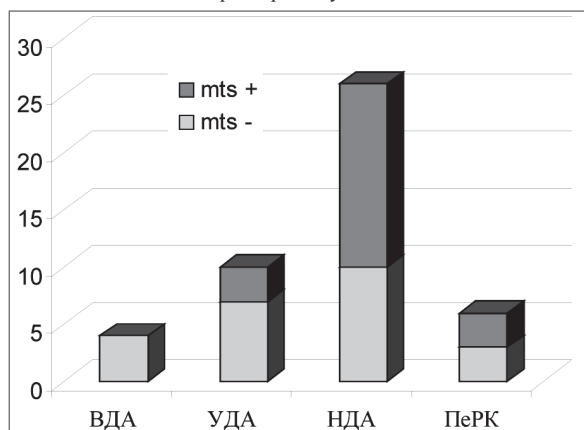


Рис. 3. Зависимость частоты метастатического поражения «сторожевых» лимфоузлов от степени дифференцировки рака желудка. Примечание: ВДА – высокодифференцированная аденокарцинома, УДА – умереннодифференцированная аденокарцинома, НДА – низкодифференцированная аденокарцинома, PePK – перстневидно-клеточный рак

96,7 %, точностью – 97,4% и специфичностью 100 % определять «сторожевой» лимфатический узел. При этом лимфоузел можно считать «сторожевым», если его радиоактивность втрое превышает радиоактивность окружающих тканей. Независимо от стадии и локализации опухолевого процесса частота выявления «skip» метастазов составила 0 %. Несмотря на то, что лимфодиссекция сторожевого лимфоузла не является в настоящее время стандартом лечения больных раком желудка, перспективно дальнейшее изучение этой методики для определения индивидуальных показаний к определению объема лимфодиссекции при «малых» высокодифференцированных аденокарциномах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18, № 2. С. 52–89.
2. Исмагилов А.М., Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Эфендиев В.А. Результаты хирургического лечения рака дистального отдела желудка // Российский онкологический журнал. 2004. № 1. С. 44–47.
3. Мерабишвили В.М. Рак желудка: Эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне. Практическая онкология: Избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2004. С. 433–442.
4. Пак Д.Д., Лазутина Т.Н. Определение сторожевых лимфатических узлов при лечении больных меланомой кожи // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 1 (25). С. 23–28.
5. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Ушакова И.В. Рак желудка в регионе Сибири и Дальнего Востока (1991–2005 гг.) // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 3 (33). С. 36–43.
6. Стилиди И.С., Нерод С.Н. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местнораспространенного рака желудка // Практическая онкология. 2009. Т. 10, № 1. С. 20–27.
7. Fraile M., Rull M., Julian F. et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: An approach to its validity // Ann. Oncol. 2000. Vol. 11. P. 701–705.
8. Greischel S., Bembek A., Hunerbein M. et al. Efficacy of Different Technical Procedures for Sentinel Lymph Node Biopsy in Gastric Cancer Staging // Ann. Surg. Oncol. 2007. Vol. 14, № 7. P. 2028–2035.
9. Hartgrink H.H., van de Velde C.J.H., Putter H. et al. Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22, № 11. P. 2069–2077.
10. Kitagawa Y., Fujii M., Kubota Y. et al. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer // Brit. J. Surg. 2002. Vol. 89. P. 604–608.
11. Kitagawa Y., Ohgami M., Fujii H. et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer: a novel and minimally invasive approach // Ann. Surg. Oncol. 2001. Vol. 8. P. 86–89.
12. Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T. et al. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph-node dissection // Langenbecks Arch. Surg. 1999. Vol. 384. P. 149–157.
13. Sano T., Sasako M., Yamamoto S. et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended paraaortic lymphadenectomy – Japan Clinical Oncology Group study 9501 // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 2767–2773.
14. Tsuburaya A., Noguchi Y., Yoshikawa T. et al. Solitary lymph node metastasis of gastric cancer as a basis for sentinel lymph node biopsy // Hepatogastroenterology. 2002. Vol. 49. P. 1449–1452.
15. van de Velde C.J.H. Multimodal treatment of gastric cancer // 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Final Program and Presentations. Barcelona, Spain, 2007. P. 125–128.

Поступила 30.04.09