

А.М. Карачун^{1,2}, Ю.В. Пелипась¹, Д.П. Асадчая¹, О.Б. Ткаченко¹

Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке желудка: текущее состояние проблемы и перспективы

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России,

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

Концепция биопсии сигнального лимфатического узла, как первого лимфатического узла на пути лимфогенного распространения опухоли, активно обсуждается на протяжении последних десятилетий и уже заняла свое законное место в хирургии рака молочной железы и меланомы. Цель данного метода состоит в исключении напрасной лимфаденэктомии у пациентов без метастазов солидной опухоли в регионарных лимфатических узлах. В эру миниинвазивных и органосохраняющих вмешательств представляется очевидной идея внедрения биопсии сигнального лимфатического узла в хирургию ранних форм рака желудка. Вместе с тем, сложность лимфатического русла желудка и наличие, так называемых, «прыгающих» (skip) метастазов являются факторами, ограничивающими внедрение биопсии сигнального лимфатического узла при раке желудка. В данной статье проведен систематический анализ технологии биопсии сигнального лимфатического узла, а также ее безопасности и онкологической адекватности. На основании обзора литературных данных нам представляется, что особая ценность биопсии сигнальных лимфатических узлов в будущем будет состоять в выборе персонализированной хирургической тактики при раке желудка.

Ключевые слова: биопсия сигнального лимфатического узла, рак желудка, навигационная хирургия

Введение

Несмотря на наметившуюся тенденцию в снижении заболеваемости и смертности, рак желудка (РЖ) остается одной из актуальных проблем современной онкологии. По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируется более 950 000 новых случаев РЖ и около 700 000 смертей [8]. В России в 2012 году РЖ диагностирован у 37 369 пациентов [2]. Из-за успехов в системе скрининга и диагностики наметилась устойчивая тенденция к увеличению удельного веса ранних форм РЖ. Так, в экономически развитых

странах Восточной Азии их доля достигает 40-50%, в странах Западной Европы — 10-12%, тогда как в РФ — не более 10% [1].

Очевидно, что пациенты с РЖ в стадии T1a-T1b имеют лучший прогноз по сравнению с пациентами, у которых диагностирован распространенный РЖ, в связи с низкой частотой поражения регионарных ЛУ и отсутствием отдаленных метастазов. Так, доля метастазов в регионарных лимфатических узлах при РЖ T1a — T1b(sm1) стадий не превышает 5%, при T1b sm2-3 — колеблется в пределах 20%, тогда как при глубине инвазии T2 (инвазия мышечного слоя) может достигать 40% [31].

Виды хирургических вмешательств при РЖ регламентированы действующими рекомендациями Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Японской ассоциации рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association, JGCA) и зависят от клинической стадии заболевания. Золотым стандартом лечения нераннего РЖ остается резекция не менее 2/3 желудка с лимфодиссекцией в объеме D1+/D2. Очевидно, что проблема резекционных вмешательств состоит в риске несостоятельности швов анастомозов и развитии постгастрэктомических синдромов, а лимфодиссекция (и это доказано всеми европейскими рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), посвященными D2 лимфодиссекции при РЖ) — большей частотой послеоперационных осложнений [5, 6, 10]. В 4 англоязычной версии Японских рекомендаций эндоскопическое иссечение опухоли методом EMR/ESD допускается при внутрислизистых дифференцированных опухолях диаметром до 2 см, без изъязвления. Выбор данного метода связан с тем, что при таких опухолях вероятность метастазов в регионарных ЛУ приближается к нулю. Кроме того, для пациентов с cT1cN0 стадией заболевания стандартами Японского общества JGCA в исследовательском режиме предусмотрены сегментарные и локальные резекции желудка с навигационной хирургией сигнальных ЛУ (СЛУ), а также введено понятие функционально-сберегающей хирургии желудка с огра-

ниченным (D1/D1+) объемом лимфодиссекции. Под последней подразумевается не только сохранение сфинктерного аппарата желудка, но и автономных нервов. Исследование, проведенное Fujita et al. (2016), продемонстрировало преимущества пилоруссохраняющей резекции желудка перед дистальной резекцией желудка по частоте демпинг-синдрома [11]. Также имеются сведения о том, что потеря массы тела, частота диареи и демпинг-синдрома ниже у пациентов после проксимальной резекции желудка по сравнению с пациентами, перенесшими гастрэктомию [34].

Кроме стандартных показаний к EMR/ESD, рекомендации Японского общества JGCA, в отличие от европейских и американских, в исследовательском режиме допускают и расширенные показания к эндоскопическим резекциям при внутрислизистых дифференцированных опухолях без лимфоваскулярного поражения, независимо от размеров; внутрислизистых дифференцированных опухолях без лимфоваскулярного поражения с изъязвлениями размерами до 3 см; дифференцированных опухолях с инвазией в подслизистый слой на глубину до 500 мкм (pT1sm1) размерами до 3 см; недифференцированных внутрислизистых опухолях без изъязвления размерами до 2 см. Исследовательский режим для таких опухолей предусмотрен в связи с большим по сравнению с внутрислизистыми образованиями риском локорегионарных метастазов (рис. 1).

Еще одним вектором снижения травматичности оперативного вмешательства является внедрение миниинвазивных технологий. В дей-

ствующих рекомендациях Японского общества JGCA лапароскопическая дистальная резекция желудка может быть рассмотрена как операция выбора при раннем РЖ. В многоцентровом исследовании II фазы JCOGJ703, посвященном изучению безопасности лапароскопически-ассистированных дистальных резекций желудка с супрапанкреатической лимфодиссекцией, из 176 прооперированных пациентов метастазы в регионарных ЛУ (pN+) были выявлены только у 27 (15,3%). Получается, что оставшиеся 149 пациентов (84,7%) были подвергнуты напрасному риску развития осложнений, связанных с лимфодиссекцией. Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что на дооперационном этапе у 99,4% больных не подозревались метастазы в регионарных ЛУ (клиническая стадия cN0), тогда как по результатам исследования операционного материала патоморфологическая стадия pN0 была диагностирована у 84,4%. Таким образом, у 15% пациентов на этапе обследования была допущена ошибка в интерпретации стадии N в сторону ложноотрицательных результатов [28].

В связи с вышесказанным, возникает необходимость в поиске универсального, воспроизводимого и высокочувствительного метода определения метастатических ЛУ при РЖ.

Несмотря на использования модифицированных методик оценки характера поражения метастатических ЛУ при спиральной компьютерной томографии (КТ), включающих в себя не только количественные (размеры ЛУ), но и качествен-

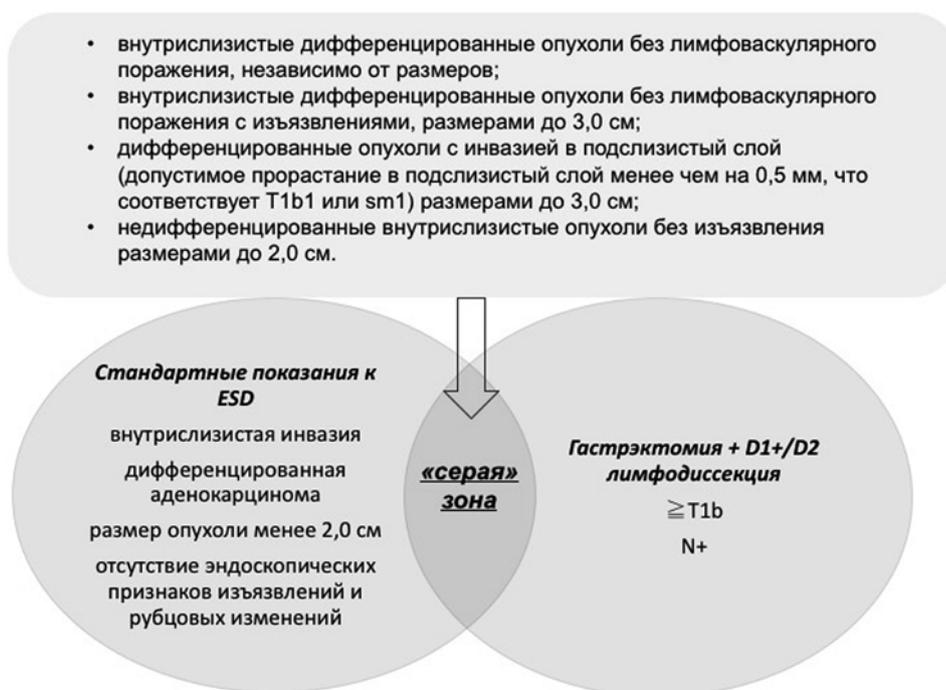


Рис. 1. Стандартные и расширенные показания к ESD\EMR

ные (форма ЛУ, характер накопления контрастного вещества, наличие очагов некроза и экстранодальной инфильтрации) характеристики, чувствительность КТ по критерию N колеблется в пределах 65-85% и в значительной степени зависит от квалификации радиолога. Эндоскопическое ультразвуковое сканирование (ЭУС) позволяет четко дифференцировать слои стенки желудка, что наиболее ценно при определении глубины инвазии. Чувствительность и специфичность данного метода при стадировании T1 опухолей составляет 82,3% и 95,6% соответственно [26, 32]. Точность же ЭУС для предоперационной оценки поражения ЛУ составляет 65% — 95%. Кохрейновский мета-анализ, проведенный Mocellin S. и Pasquali S. в 2015 году, показал высокую чувствительность метода в отношении критерия N (N0 против N+) — 83%, при довольно низкой его специфичности — 67%. Количество ложноотрицательных результатов в гипотетической когорте, состоящей из 1000 больных первичным РЖ, по расчетным данным составит 165 пациентов [30].

В этой связи представляется актуальной и востребованной методика биопсии СЛУ, впервые предложенная Ernest A. Gould et al. в 1960 году применительно к раку околоушной железы [9]. Сигнальным (сторожевым) считается первый узел из группы регионарных ЛУ, расположенный на пути лимфогенного распространения опухоли. Теоретически этот ЛУ должен оказаться первым метастатически пораженным лимфатическим узлом. В 1992 году Morton et al. сообщили о первом успешном опыте биопсии СЛУ при лечении меланомы кожи на ранней стадии. Из 194 пациентов, которым была выполнена лимфаденэктомия с биопсией СЛУ метастазы в регионарных ЛУ были выявлены у 40 больных (21%), при этом метастазы в СЛУ — 38 (20%) пациентов, тогда как наличие метастазов только в несигнальных ЛУ были диагностированы лишь у 2 пациентов (менее 1% ложноотрицательных результатов). Таким образом, морфологическое исследование СЛУ у пациентов с меланомой кожи смогло с высокой долей вероятности спрогнозировать наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и позволило бы избежать напрасной лимфаденэктомии у 80% больных ранней меланомой кожи [29].

В серии дальнейших исследований было показано, что методика биопсии СЛУ применима и при раке молочной железы (РМЖ), поскольку оказалось, что метастазы в подмышечных ЛУ появляются последовательно от первого ко второму, а затем к третьему уровню. Tunner et al. доказали, что вероятность метастазов в регионарных ЛУ при условии отсутствия таковых в СЛУ при РМЖ составляет менее 0,1% [37].

Первые исследования, посвященные определению СЛУ при РЖ, были проведены в Японии сравнительно недавно, в начале 2000-х годов. Было показано, что этот метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и диагностической ценностью в отношении критерия N (N0 против N+) при опухолях категории T1 и T2. Так, M. Hirotsuka et al. доказали, что биопсия СЛУ, выполненная интраоперационно после субсерозного паратуморозного введения красящего вещества позволяет выявить СЛУ в 99% случаев. Чувствительность метода в прогнозировании метастазов в регионарных лимфатических узлах, по данным авторов, составила 90%, специфичность — 100%, а частота ложноотрицательных результатов — менее 1% [25].

Методы контрастирования СЛУ (что вводить?)

В качестве средства идентификации СЛУ может быть использован краситель или коллоид, меченный радиоизотопом, а также их сочетание (dual-метод). В качестве лимфотропного красителя в разные периоды времени использовались синтетический краситель, относящийся к группе триарилметановых красителей (синий патентованный V), изосульфам синий (Lymphazurin, TусоHealth Care, Tokyo, Japan) и индоцианин зеленый (ICG). Несмотря на то, что синий цвет лучше, чем зеленый виден на фоне желтой жировой ткани, от применения первых двух препаратов отказались ввиду большей частоты нежелательных явлений (главным образом, аллергических реакций), а патентованный синий V в настоящее время вообще запрещен к применению в некоторых странах, в частности в Норвегии, США и Австралии. Недавние исследования показали, что краситель ICG является наиболее подходящим для навигационной хирургии из-за высокой точности исследования. Между тем, его недостатком является плохая визуализация, особенно у пациентов с висцеральным ожирением [16, 19]. Первоначально методика детекции СЛУ после введения красителя предусматривала использование электромагнитного излучения видимого диапазона (белый спектр света), однако из-за плохой визуализации была изучена и развита технология использования электронной эндоскопии инфракрасного излучения (IREE) в сочетании с введением ICG. По сравнению с наблюдением ICG в белом свете, визуализация ЛУ и лимфатических протоков в инфракрасном свете показала более высокую чувствительность и специфичность. Сообщается, что флуоресценция ICG является инновационной в том смысле, что СЛУ можно идентифицировать через плотную жировую ткань [34].

В качестве радиоизотопного индикатора обычно используются коллоиды, меченные технецием-99m [16]. Этот РФП обнаруживается в СЛУ по гамма-излучению с помощью гамма-зонда, введенного в брюшную полость во время операции. Главное преимущество радионуклидного метода по сравнению с методом, ориентированным на введение красителя, состоит в том, что он может быть использован у пациентов с висцеральным ожирением ввиду высокой проникающей способности гамма-излучения. Основными же недостатками радионуклидного метода детекции СЛУ являются высокие требования к работе с источниками ионизирующего излучения и стоимость РФП.

В мае 2004 года в Японии стартовало многоцентровое проспективное клиническое исследование JCOG0302, целью которого являлось изучение осуществимости и точности исследования СЛУ при T1 стадии РЖ. В исследование включались пациенты с опухолями категории T1a-T1b, не подходящими для эндоскопической резекции. Для определения СЛУ использовался метод их контрастирования с помощью ICG. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка частоты ложноотрицательных результатов. После выполнения биопсии СЛУ всем пациентам выполнялась гастрэктомия/дистальная субтотальная резекция желудка со стандартным объемом лимфодиссекции. Из 311 пациентов, включенных в исследование после прохождения центрами кривой обучения, СЛУ удалось получить у 304 пациентов (97,8%). Метастазы в регионарных ЛУ были выявлены у 28 (9%) пациентов, при этом метастазы в СЛУ — только у 15 (54,6%) пациентов, тогда как у оставшихся 13 (46,4%) пациентов имел место ложноотрицательный результат (СЛУ-/N+). Исследование было прекращено в связи с неожиданно высокой частотой ложноотрицательных результатов [28].

Вместе с тем, оптимистичные результаты ряда одноцентровых исследований побудили к поиску новых решений на этом направлении.

Исследовательская группа Японского общества по изучению навигационной хирургии (Society of Sentinel Node Navigation Surgery, SNNS), проанализировав предыдущий опыт, пришла к выводу о том, что оптимальным методом картирования СЛУ является двойной метод (dual tracer) с использованием коллоида, меченного технецием-99m, и 1% раствора изосульфана синего (Lymphazurin, TусоHealth Care, Токуо, Япония). В период с июля 2004 по март 2008 года в многоцентровое (12 медицинских центров Японии) проспективное исследование было включено 403 пациента. По различным причинам на дооперационном этапе и во время операции из исследования были исключены 36

пациентов. Биопсия СЛУ оказалась успешной у 387 из 397 пациентов (97,5%). СЛУ в данном исследовании являлись «горячие» и/или окрашенные ЛУ. Метастазы в СЛУ были выявлены у 57 (14,7%) из 387 пациентов, у 53 (93%) из которых оказались метастазы в СЛУ. Ложноотрицательный результат имел место всего лишь у 4 пациентов, причем у трех из них при опухоли категории pT2 и/или диаметре более 4 см [11].

Методика введения трейсера. Для проведения биопсии СЛУ с использованием красителя на сегодняшний день существует два способа введения — эндоскопический подслизистый и интраоперационный субсерозный. При первом способе краситель вводится субмукозно с помощью эндоскопического инъектора во время эндоскопического исследования, тогда как интраоперационный способ подразумевает субсерозную инъекцию красящего вещества во время операции. Введение красителя осуществляется непосредственно во время операции из четырех точек по периметру образования. Метод подслизистой инъекции имеет ряд преимуществ, главным образом, при выполнении лапароскопических вмешательств, когда нет возможности пальпаторной и визуальной оценки границ опухоли. Преимуществом субсерозной инъекции является техническая простота (используется инсулиновый шприц) и отсутствие необходимости дорогостоящего интраоперационного эндоскопического исследования. Кроме того, подслизистое введение красящего вещества с патофизиологической точки зрения является более оправданным, поскольку ток лимфы осуществляется от слизистой оболочки к серозному слою. В то же время, несколькими исследованиями продемонстрировано отсутствие разницы в количестве выявленных СЛУ и скорости их идентификации при подслизистом и субсерозном введении краски [21].

Преимущества красителя являются одновременно и его недостатками. Так, с одной стороны, имеется возможность непосредственно во время операции (в режиме on-line) наблюдать распространение краски от опухоли по лимфатическому протоку к СЛУ (классическая триада опухоль-проток-узел) (рис. 2).

С другой стороны, введение красителя сопряжено с его быстрым распространением через перигастральные на ЛУ второго и третьего порядка, чем как раз и обусловлена необходимость его интраоперационного введения. При использовании методики с введением красителя фактор времени имеет определяющее значение, поскольку уже спустя 15 минут после подслизистого введения красящего вещества, может наблюдаться флуоресценция не только СЛУ, но и всего регионарного лимфоколлектора, а также печени и желчного пузыря.

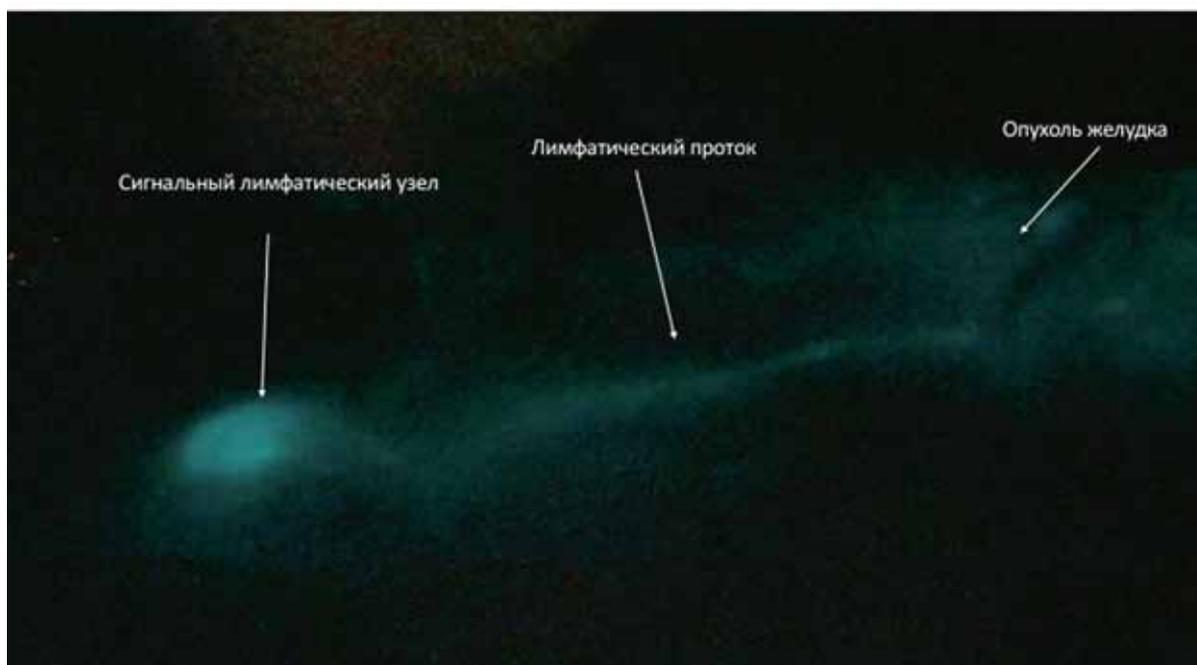


Рис. 2. Триада «опухоль-проток-узел»

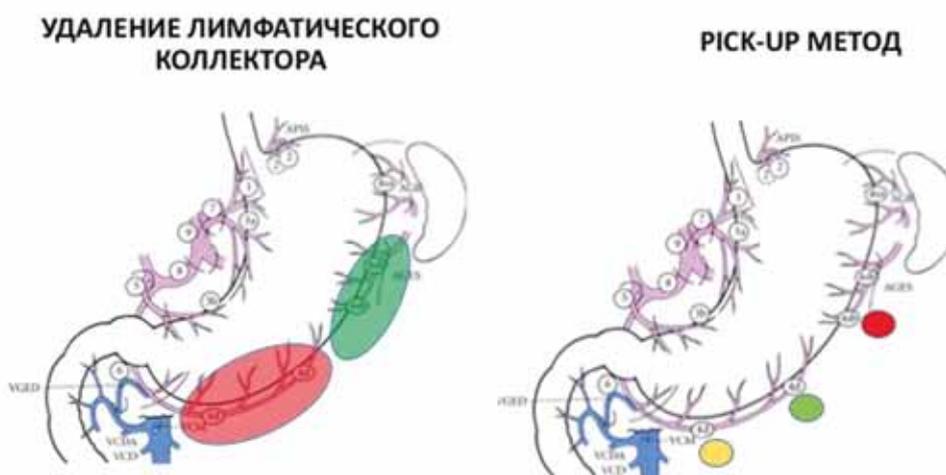


Рис. 3. Способы биопсии СЛУ

Коллоидный раствор, меченный технецием-99m, вводится за день до операции. Очевидно, что эта манипуляция может быть выполнена только эндоскопически путем подслизистого введения радиофармпрепарата (РФП). Коллоид, меченный технецием-99m, введенный накануне исследования, попадает в СЛУ и удерживается в нем макрофагами в течение длительного времени. Таким образом, в случае использования РФП лимит времени не играет решающего значения. Кроме того, существует предположение, что коллоид, меченный радиоизотопом, за счет своей высокой молекулярной массы задерживается в СЛУ и не распространяется на остальное лимфатическое русло.

Метод удаления СЛУ. На сегодняшний день существует два способа биопсии СЛУ — удаление только окрашенного и/или «горячего» лимфатического узла (pick-up метод) и удаление лимфатического коллектора (рис. 3).

Pick-up метод, в основном, используется в хирургии меланомы и РМЖ. Метод удаления лимфатического коллектора представляет собой удаление не только окрашенных и/или «горячих» лимфатических узлов, но и всей группы ЛУ, в которую они входят. Учитывая особенности лимфоотока желудка, этот метод представляется наиболее перспективным в ключе биопсии СЛУ при РЖ. Приблизительно в половине случаев помимо метастазов в окрашенных/«горячих» ЛУ име-

ются метастазы и в неокрашенных/«холодных» ЛУ. Таким образом, диссекция всего лимфатического коллектора увеличивает шансы на «поимку» метастатического лимфатического узла. В исследовании Kelder и соавт. (2010) сообщается о том, что pick-up метод позволяет получить метастатические ЛУ только в 50% случаев, тогда как метод диссекции лимфатического коллектора — в 92,3%. Авторы пришли к однозначному выводу о том, что pick-up метод в настоящее время не может применяться при биопсии СЛУ при РЖ (Kelder, 2010) [18]. Существует предположение о том, что желудочные лимфатические коллекторы распределены в пяти направлениях вдоль основных артерий желудка (левой желудочной, правой желудочной, левой желудочно-сальниковой, правой желудочно-сальниковой и задней желудочной артерий). Однако, на наш взгляд, диссекцию лимфатических коллекторов целесообразно рассматривать не с точки зрения направления лимфоотока вдоль основных артерий желудка, а с позиций и границ групп ЛУ, предложенных Японской номенклатурой [13]. Весь удаленный лимфатический коллектор, состоящий из ЛУ и окружающей их жировой клетчатки, извлекается из брюшной полости в пластиковом контейнере, фиксируется в формалине и исследуется тотально.

С точки зрения лапароскопической хирургии, выполнение диссекции перигастральных лимфатических коллекторов (1-6 группа согласно Японской номенклатуре) не должно представлять особых технических трудностей. В то же время, удаление лимфатических коллекторов второго порядка по своей сложности не уступает супрапанкреатической лимфодиссекции как таковой, а это наиболее ответственный этап всей D2-лимфодиссекции. В этой связи, представляет чрезвычайный интерес сам факт появления метастазов РЖ в ЛУ второго порядка при отсутствии метастазов в ЛУ первого порядка (так называемые «прыгающие» или скип (skip) метастазы). В ставшем уже классическим исследовании Maquyama и соавт. частота прыгающих метастазов среди 1931 пациента с резектабельным распространенным РЖ составила 11% [27]. Что касается раннего РЖ, то исследования, посвященные «прыгающим» метастазам, появились лишь в последние десятилетия. В 2009 году опубликована работа Южнокорейского национального ракового центра (National Cancer Center, South Korea). Из 739 пациентов с ранним РЖ, прооперированных в объеме гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией, метастазы в регионарных ЛУ выявлены у 97(13,1%) пациентов. При этом, метастазы в ЛУ первого уровня диагностированы у 58 (7,8%) пациентов, первого и второго уровня — у 18 (2,4%), тогда как метастазы только

в ЛУ второго уровня («прыгающие» метастазы) выявлены у 21 (2,8%) пациента. Наиболее частой локализацией «прыгающих» метастазов явились ЛУ 7, 8 и 9 групп — 66,7%. Одномерный и мультивариантный анализы показали, что факторами риска «прыгающих» метастазов при раннем РЖ явились размеры опухоли более 4 см и наличие лимфоваскулярной инвазии. В качестве заключения, авторы при выполнении биопсии СЛУ рекомендуют рассечение желудочно-ободочной связки и ревизию супрапанкреатической области при отсутствии свечения перигастральных ЛУ [22].

Определенный научный интерес с точки зрения осуществимости и диагностической ценности биопсии СЛУ при РЖ представила работа коллег из Университетского медицинского колледжа Ёнсе (Сеул, Южная Корея). Из 3267 пациентов с РЖ, подвергшихся D2 гастрэктомии, была выделена группа больных, у которых имелся солитарный (только один) метастаз в регионарном ЛУ (195 пациентов). У 161 (82,6%) пациента из этой группы метастаз локализовался в перигастральном ЛУ (ЛУ первого порядка), тогда как у остальных 34 (17,4%) пациентов имелся метастаз в ЛУ второго или третьего порядка. Так как в выделенной группе больных речь шла о солитарном метастазе в регионарном ЛУ, то становится очевидным тот факт, что частота «прыгающих» метастазов в группе больных с поражением одного регионарного ЛУ как раз и составляет 17,4%. Если же посмотреть на удельный вес больных с солитарным «прыгающим» метастазом в структуре всех прооперированных в этом исследовании пациентов, то он окажется ничтожно малым (менее 1%) [4].

Несмотря на то, что отток лимфы от участка желудка, пораженного опухолью может осуществляться во всех направлениях, что обусловлено сложностью ангиоархитектоники лимфатического русла желудка и возможным развитием лимфатических коллатералей вследствие наличия опухолевых эмболов, определенные закономерности между локализацией первичного очага и метастазом в СЛУ все же были прослежены. Так, при локализации опухоли в верхней трети желудка, СЛУ чаще всего локализовались в 3 группе ЛУ, в средней трети желудка — в 3 и 4 группах ЛУ, а при опухолях, локализующихся в нижней трети желудка — в 6 и 3 группах ЛУ (Chen Li et al. 2007)

Заключение

Начало 21 века ознаменовалось широким внедрением в клиническую практику миниинвазивных и органосохраняющих технологий, которые позволили не только снизить травматичность

оперативного вмешательства, но и положительным образом повлияли на функциональные результаты лечения и качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде при сопоставимых с традиционными вмешательствами отдаленных результатах.

Применительно к хирургии РЖ до недавних пор органосохраняющие вмешательства (EMR/ESD) допускались только в случае внутрислизистых (T1a) дифференцированных неизъязвленных аденокарциномах диаметром менее 2 см. Оправданность локальных эндоскопических резекций при ранних опухолях была обусловлена фактом низкой частоты локорегионарных метастазов (менее 5%). При всех остальных стадиях РЖ как североамериканские, так и европейские стандарты лечения предусматривают выполнение гастрэктомии (дистальной субтотальной резекции желудка) со стандартным (D1+/D2) объемом лимфодиссекции [7]. Вместе с тем, в последних версиях Японских стандартов по лечению рака желудка (Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014, ver. 4) уже рассматриваются расширенные показания к локальным резекциям и вводится понятие функционально-сохраняющей гастрэктомии. В исследовательском режиме удаление опухоли методом диссекции в подслизистом слое (ESD) допускается при внутрислизистых (pT1a) неизъязвленных дифференцированных опухолях диаметром более 2 см, внутрислизистых (pT1a) изъязвленных дифференцированных опухолях диаметром менее 3 см, внутрислизистых (pT1a) неизъязвленных недифференцированных опухолях диаметром менее 3 см, дифференцированных неизъязвленных опухолях диаметром менее 2 см с инвазией в подслизистую основу на глубину до 500 мкм (pT1b_{sm1}). К функционально-сохраняющим вмешательствам при раке желудка были отнесены проксимальная резекция желудка, пилорусохраняющая резекция желудка, различные сегментарные резекции, включающие в себя, в том числе, локальные полностенные иссечения и клиновидные резекции. Целью таких вмешательств являются не только сохранение желудка как органа, но и автономных нервов. Имеются сообщения о том, что сохранение печеночных ветвей переднего ствола блуждающего нерва и чревных ветвей заднего ствола блуждающего нерва положительным образом влияет на качество жизни пациентов в послеоперационном периоде за счет уменьшения частоты желчного камнеобразования, постгастрэктомической диареи, снижения массы тела и сохранения функции пилорического жома при проксимальной резекции и пилорусохраняющих вмешательствах (нерв Латорже). Японские стандарты (2014 год) допускают такие операции при РЖ только cT1cN0

клинической стадии. Столь скрупулезное и осторожное отношение к орган- и функционально сохраняющей хирургии обусловлено высокой частотой лимфогенных метастазов при раннем РЖ. Так, уже при опухолях категории T2 частота метастазов в регионарных лимфатических узлах достигает 20%, а при инвазии субсерозного слоя превышает 40%. В этой связи, оказывается чрезвычайно востребованным и необходимым поиск высокочувствительного метода, направленного на определение статуса N при РЖ. Чувствительность спиральной КТ и ЭУС в отношении состояния регионарных ЛУ на сегодняшний день нельзя признать удовлетворительной, поскольку колеблется в широких пределах (60-80%) и сильно зависит от квалификации специалиста.

Концепция биопсии СЛУ как первого лимфатического узла на пути лимфогенного распространения опухоли активно обсуждается в онкологическом сообществе на протяжении последних десятилетий и уже получила широкое распространение и обнадеживающие результаты при меланоме кожи и раке молочной железы [39]. Вместе с тем, обоснованность внедрения в клиническую практику биопсии СЛУ вызывает ряд вопросов, главным образом, связанных со сложностью архитектоники лимфатического русла желудка и наличием, так называемых, «прыгающих» метастазов. Несмотря на целый ряд появившихся в последнее десятилетие публикаций, указывающих на высокую чувствительность и специфичность метода биопсии СЛУ, сопряженного с низкой частотой ложноотрицательных результатов, возможность применения и обоснованность концепции биопсии СЛУ при РЖ все еще обсуждается [15, 22, 35]. Многоцентровое исследование из Японии, опубликованное в 2013 году, продемонстрировало многообещающие результаты с точки зрения возможности использования навигационной хирургии при РЖ [17].

Недавний метаанализ, посвященный биопсии СЛУ при РЖ, был проведен китайскими коллегами и включил в себя 38 исследований (2128 пациентов). В ходе статистической обработки данных оказалось, что частота обнаружения СЛУ составила 93,7% (доверительный интервал (ДИ) 95%: 91,1-95,6%), чувствительность — 76,9% (ДИ 95%: 71,6-81,4%), достоверность — 92,0% (95% ДИ: 89,9-93,7%), а прогностическая ценность отрицательного результата (процент пациентов с отрицательным результатом теста, которым диагноз был поставлен правильно) — 90,3% (95% ДИ: 86,9-92,9%). Анализ данных в подгруппах показал, что ранняя T стадия, использование двойного метода выявления СЛУ, подслизистое введение индикатора, традиционная открытая хирургия и применение иммуно-

гистохимического анализа связаны с большей частотой выявления метастазов в СЛУ и увеличением чувствительности метода. В марте 2013 года в Южной Корее было начато крупное многоцентровое (семь медицинских центров) проспективное рандомизированное контролируемое исследование III фазы, посвященное оценке онкологической безопасности, непосредственных и отдаленных результатов лапароскопических органосохраняющих резекций желудка с биопсией СЛУ в сравнении с традиционными лапароскопическими вмешательствами при раннем РЖ — SENORITA (SEntinel Node ORiented Tailored Approach). За четыре года в исследование планируется включить 580 пациентов со слизистой (T1a) или подслизистой (T1b) аденокарциномой желудка диаметром до 3 см, не подходящих под категорию эндоскопических резекций. Больные рандомизируются на две равные группы — группу лапароскопических гастрэктомий с D1+/D2 лимфодиссекцией и группу больных, которой после биопсии СЛУ (при условии их негативного статуса) выполняется органосохраняющее вмешательство. В качестве метода детекции СЛУ в исследовании используется двойной метод (подслизистое введение раствора индоцианина зеленого и человеческого сывороточного альбумина, меченного технецием ^{99m}Tc (Tc 99m -HSA) [14].

Совершенно очевидно, что выполнение биопсии СЛУ с целью минимизации объема оперативного вмешательства (отказ от лимфодиссекции и/или выполнение органосохраняющей операции), требует интраоперационного патоморфологического исследования удаленного лимфатического коллектора. Следовательно, становятся чрезвычайно актуальными и востребованными исследования, посвященные чувствительности и специфичности интраоперационных криостатных срезов. С сожалением следует отметить, что уже упомянутые выше проспективные исследования не продемонстрировали высокой точности интраоперационного патоморфологического исследования замороженных срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Недавно появились сообщения об успешном использовании полуавтоматической молекулярной экспресс-диагностики метастатических ЛУ при раке молочной железы, основанной на методе амплификации нуклеиновых кислот (OSNA), при котором окончательная диагностика занимает приблизительно 30 минут. Проведенные проспективные клинические исследования продемонстрировали возможность использования данного метода и для исследования СЛУ при РЖ [20].

Кроме сугубо технических аспектов биопсии СЛУ, немаловажное значение имеет и фактор обучения данной методике, поскольку приме-

нительно к РЖ она представляется нам более сложной, чем в случае биопсии СЛУ при меланоме кожи и РМЖ. По данным литературы, опыт, необходимый для достижения плато кривой обучения, должен включать выполнение биопсии СЛУ приблизительно у 30 пациентов [23]. К слову сказать, высокая частота ложноотрицательных результатов в исследовании JCOG0302 отчасти может быть объяснена тем, что период обучения в каждом учреждении охватывал всего 5 пациентов, а для отдельно взятого хирурга он мог быть и меньше.

В заключение следует отметить, что на сегодняшний день методика биопсии СЛУ при раке желудка не может быть рекомендована к широкому клиническому применению ввиду объективных трудностей, противоречий и отсутствия достаточного количества проспективных рандомизированных исследований. Вместе с тем, мы, как и большинство других авторов, небезосновательно надеемся на то, что полученные данные в будущем в значительной степени повлияют на тактику лечения больных ранним раком желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова О.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка / О.А. Анурова, Н.С. Бесова, М.Ю. Бяхов. — М., 2014. — 26 с.
2. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. — М., 2014. — 226 с.
3. Canard J.M. Gastrointestinal endoscopy in practice / J.M. Canard, L. Letard, Palazzo. — Edinburg: Elsevier, 2011. — 487 p.
4. Chen Li, Sungsoo Kim et al. Solitary lymph node metastasis in gastric cancer // Citation: Journal of Gastrointestinal Surgery. — 2008. — Vol. 12(3). — P. 550-554.
5. Cuschieri A., Fayers P., Fielding J. et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: Preliminary results of the MRC randomized surgical trial // Lancet. — 1996. — Vol. 347. — № 9007. — P. 995-999.
6. Degiuli M., Sasako M., Calgaro M. et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial // Eur. J. Surg. Oncol. — 2004. — Vol. 30. — № 3. — P. 303-308.
7. ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up/ E.C.Smyth, M. Verheij, W. Allum et al. // Ann Oncol. — 2016. — Vol. 27. — № 5. — P. 38 — 49.
8. GLOBACAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Электронный ресурс] — Электрон. текстовые дан. — 2012. — Режим доступа: http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_cancer.aspx, свободный.
9. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Hyland Kerr H. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid // Cancer. — 1960. — Vol. 13. — P. 77-78.

10. 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.
11. Fujita J., Takahashi M., Urushihara T. et al. Assessment of postoperative quality of life following pylorus-preserving gastrectomy and Billroth-I distal gastrectomy in gastric cancer patients: results of the nationwide postgastrectomy syndrome assessment study // *Gastric Cancer.* — 2016. — Vol. 19. — P. 302-311.
12. Fujimura T., Fushida S., Tsukada T. et al. A new stage of sentinel node navigation surgery in early gastric cancer // *Gastric Cancer.* — 2015. — Vol. 18. — P. 210-217. — DOI: 10.1007/s10120-014-0446-z.
13. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* — 2011. — Vol. 14. — № 2. — P. 113-123.
14. Park J.Y., Kim Y.W., Ryu K.W. et al. Assessment of laparoscopic stomach preserving surgery with sentinel basin dissection versus standard gastrectomy with lymphadenectomy in early gastric cancer—A multicenter randomized phase III clinical trial (SENORITA trial) protocol // *BMC Cancer.* — 2016. — Vol. 16.
15. Kim M.C., Kim H.H., Jung G.J. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using ^{99m}Tc tin colloid in gastric cancer // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 239(3). — P. 383-387.
16. Kitagawa Y., Fujii H., Kumai K. et al. Recent advances in sentinel node navigation for gastric cancer: a paradigm shift of surgical management // *J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 90. — P. 147-151. — discussion 151-152.
17. Kitagawa Y., Takeuchi H., Takagi Y., Natsugoe S. et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31(29). — P. 3704-3710.
18. Kelder W., Nimura H., Takahashi N. et al. (2010) Sentinel node mapping with indocyanine green (ICG) and infrared ray detection in early gastric cancer: an accurate method that enables a limited lymphadenectomy // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 36. — P. 552-558.
19. Kusano M., Tajima Y., Yamazaki K. et al. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging: a new method for sentinel node navigation surgery in gastrointestinal cancer // *Dig. Surg.* — 2008. — Vol. 25. — P. 103-108.
20. Kumagai K., Yamamoto N., Miyashiro I. et al. Multicenter study evaluating the clinical performance of the OSNA assay for the molecular detection of lymph node metastases in gastric cancer patients.
21. Lee J.H., Ryu K.W., Kim C.G. et al. Comparative study of the subserosal versus submucosal dye injection method for sentinel node biopsy in gastric cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 31. — P. 965-968.
22. Lee S.E., Lee J.H., Ryu K.W. et al. Sentinel node mapping and skip metastases in patients with early gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16. — P. 603-608.
23. Lee J.H., Ryu K.W., Nam B.H. et al. Factors associated with detection failure and false-negative sentinel node biopsy findings in gastric cancer: results of prospective single center trials // *J. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 99. — P. 137-142.
24. Lee S.E., Lee J.H., Ryu K.W., Cho S.J. et al. Sentinel node mapping and skip metastases in patients with early gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16(3). — P. 603-608.
25. Masahiro Hiratsuka et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery // *Surgery.* — 2001. — Vol. 129. — P. 335-340.
26. Matsumoto Y., Yanai H., Tokiyama H. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer // *Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35. — № 5. — P. 326-331.
27. Maruyama K., Gunven P., Okabayashi K., Sasako M., Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients // *Ann. Surg.* — 1989. — Vol. 210. — P. 596-602.
28. 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.* — 2014. — Vol. 17. — P. 316-323.
29. Morton D., Wen D., Wong J. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // *Arch. Surg.* — 1992. — Vol. 127. — P. 339-344.
30. Mocellin, S., Pasquali, S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative loco-regional staging of primary gastric cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2015. — Vol. 2. — Cd009944.
31. Omote K. Degree of submucosal invasion of early gastric carcinomas and risk for lymph node metastasis: consideration limiting of applicability for endoscopic resection (in Japanese with English abstract) / K. Omote, M. Mai, M. Mizoguchi // *Stomach Intestine.* — 1997. — Vol. 32. — P. 49-55.
32. Puli S.R., Batapati Krishna Reddy J., Bechtold M.L. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — № 25. — P. 4011-4019.
33. Tanaka H. Advances in cancer epidemiology in Japan // *Int. J. Cancer.* — 2014. — 134. — P. 747-754.
34. Takeuchi H., Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery in patients with early gastric cancer // *Dig Surg.* — 2013. — Vol. 30. — P. 104-111.
35. Takeuchi H., Kitagawa Y. New sentinel node mapping technologies for early gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 20(2). — P. 522-532.
36. Takiguchi N., Takahashi M., Ikeda M. et al. Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by postgastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS-45): a nationwide multiinstitutional study // *Gastric Cancer.* — 2015. — Vol. 18. — P. 407-416.
37. Turner R.R., Ollila D.W., Krasne D.L., Giuliano A.E. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma // *Ann. Surg.* — 1997. — Vol. 226. — P. 271-278.
38. Schlemper R.J. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists // *J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — № 7. — P. 445-456.
39. Veronesi U., Galimberti V., Mariani L. et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection // *Eur. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 41. — P. 231-237.

Поступила в редакцию 15.02.2018 г.

*A.M. Karachun^{1,2}, Yu.V. Pelipas¹, D.P. Asadchaya¹,
O.B. Tkachenko¹*

Biopsy of signaling lymph nodes in stomach cancer — current status of the problem and prospects

¹N.N. Petrov National Medical Research Center
of Oncology
St. Petersburg

²North-Western State Medical University name
after I.I. Mechnikov

The concept of biopsy of sentinel lymph node as the first lymph node in the pathway of lymphogenous tumor spread has been actively discussed over the past decades and has already taken its rightful place in breast and melanoma surgery. The goal of this method is to exclude vain lymphadenectomy in patients without solid tumor metastases in regional lymph nodes. In the era of minimally invasive and organ-saving operations interventions it seems obvious an idea to introduce a biopsy of sentinel lymph node in surgery of early gastric cancer. Meanwhile the complexity of lymphatic system of the stomach and the presence of so-called skip metastases are factors limiting the introduction of a biopsy of sentinel lymph node in stomach cancer. This article presents a systematic analysis of biopsy technology of signaling lymph node as well as its safety and oncological adequacy. Based on literature data it seems to us that the special value of biopsy of sentinel lymph nodes in the future will be in the selection of personalized surgical tactics for stomach cancer.

Key words: stomach cancer, biopsy of sentinel lymph nodes, navigation surgery