

АСАДЧАЯ

Дарья Петровна

**МЕСТО ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ЛИМФОСКОПИИ
И БИОПСИИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Карачун Алексей Михайлович**

Официальные оппоненты:

Израилов Роман Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом инновационной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (г.Москва)

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по онкологии, руководитель онкологического центра Частного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» (г.Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Санкт-Петербург)

Защита состоится «___» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: <http://www.niioncologii.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на наметившуюся в последние десятилетия тенденцию к снижению заболеваемости, рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных в структуре онкологических заболеваний. По данным ВОЗ, в 2020 году в мире зарегистрировано 1 089 103 новых случаев РЖ, что ставит эту патологию на 6-е место в общей структуре онкологической заболеваемости (Ferlay J. et al., 2020). В России в 2018 году РЖ диагностирован у 36 941 пациента, однако, более половины из них на момент постановки диагноза имели III-IV стадию опухолевого процесса (Каприн А.Д. и соавт., 2019). Несмотря на вышесказанное, благодаря развитию системы скрининга и диагностики, наметилась тенденция к увеличению удельного веса ранних форм РЖ. В экономически развитых странах Восточной Азии их доля достигает 40-50%, в странах Западной Европы – 10-12%, тогда как в Российской Федерации все еще не превышает 10% (Аксель Е.М., 2017). Бесспорно, пациенты с ранним РЖ имеют более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости, в отличие от пациентов, у которых диагностирован распространенный РЖ. Это связано с низкой частотой метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) и отсутствием отдаленных метастазов. Вместе с тем, частота лимфогенного метастазирования при раннем РЖ, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах. Так, доля метастазов в регионарных ЛУ при РЖ T1a-T1b(sm1) стадий не превышает 5%, при T1b(sm2-3) – составляет 20%, а при глубине инвазии T2 (инвазия мышечного слоя) может достигать 40% (Lou G. et al., 2020).

Золотым стандартом радикального лечения РЖ является оперативное вмешательство в объеме резекции не менее 2/3 желудка с D1+/D2 лимфодиссекцией. Несмотря на совершенствование хирургической техники, число послеоперационных осложнений остается высоким [44]. Актуальные рекомендации Японской ассоциации рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association) допускают выполнение эндоскопических и органосохраняющих вмешательств при ранних стадиях РЖ и отсутствием клинических данных о поражении регионарных ЛУ (cT1N0) (Japanese Gastric Cancer Association, 2017). Диагностика метастатического поражения парагастральных ЛУ основывается на спиральной компьютерной томографии (КТ) и эндоскопической ультрасонографии (ЭУС), однако, эти методы демонстрируют недостаточно высокую чувствительность и специфичность в отношении метастатического поражения регионарных ЛУ (Mocellin, S. et al., 2015). В связи с этим, возникает необходимость в поиске высокоточного, чувствительного и специфичного метода диагностики метастатического поражения перигастральных ЛУ, которым может явиться биопсия сигнальных лимфатических узлов (СЛУ), широко применяемая в настоящее время при раке молочной железы и меланоме кожи (Morton D. et al., 1992).

Первые исследования, посвященные определению СЛУ при РЖ, были инициированы в Японии в начале 2000-х годов. Было показано, что этот метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и диагностической

ценностью (Hiratsuka M. et al., 2001). К основным причинам из-за которых методика биопсии СЛУ при РЖ до настоящего времени не получила широкого распространения относятся отсутствие высокоинформативных и доступных методов визуализации, сложность строения лимфатического русла желудка и трудности в интерпретации полученных результатов.

Степень разработанности темы исследования

Современные методы визуализации, в том числе лучевые, эндоскопические и радиоизотопные, не продемонстрировали достаточно высокой чувствительности, специфичности и точности в диагностике метастатического поражения перигастральных ЛУ при раннем РЖ. Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что решение этой задачи является крайне сложным и, вместе с тем, одним из самых важных вопросов стадирования раннего РЖ. Для реализации методики флюоресцентной визуализации лимфатической системы желудка необходимо разработать и детализировать методику выполнения биопсии СЛУ, что и было выполнено в рамках настоящей научной работы. Проведенное исследование позволяет считать полученные результаты достаточными для внедрения метода в клиническую практику специализированных лечебных учреждений.

Цель исследования

Целью настоящего исследования являлось определение места флюоресцентной лимфоскопии и биопсии сигнальных лимфатических узлов в лечении больных ранним раком желудка.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту лимфогенного метастазирования в регионарные ЛУ при раннем РЖ путём биопсии СЛУ с использованием метода флюоресцентной лимфоскопии.
2. Определить чувствительность, специфичность и точность метода биопсии СЛУ с применением индоцианина зеленого и флюоресцентной лимфоскопии у пациентов с ранним РЖ.
3. Определить факторы риска метастатического поражения регионарных ЛУ при раннем РЖ.
4. Изучить особенности лимфооттока при различных локализациях раннего РЖ.
5. Оценить безопасность метода биопсии СЛУ методом флюоресцентной визуализации с применением индоцианина зеленого.

Научная новизна исследования

Методика применения флюоресцентной визуализации для биопсии СЛУ у больных ранним РЖ, описанная в настоящем исследовании, ранее не применялась в Российской Федерации. Кроме того, проведен анализ особенностей лимфооттока от разных анатомических областей желудка и изучена частота метастазирования

в регионарные ЛУ при раннем РЖ. Оценен характер интраоперационных и послеоперационных осложнений при разных видах оперативных вмешательств по поводу раннего РЖ, а также проведен ретроспективный анализ лечения этой категории пациентов.

Научная и практическая значимость

Разработана и стандартизирована методика биопсии СЛУ с применением флюоресцентного красителя индоцианина зеленого (ИЦЗ) в ближнем инфракрасном свете. Клинически определена возможность выявления СЛУ у больных ранним РЖ, проанализировано их количество и локализация в зависимости от расположения первичной опухоли в желудке. Сформулированы показания к выполнению биопсии СЛУ при раннем РЖ. Данные, полученные в ходе настоящего исследования, позволяют оценить состояние лимфатического коллектора при раннем РЖ и, тем самым, персонализировать дальнейшую тактику лечения и наблюдения за пациентом.

Методология и методы исследования

Данное научное исследование выполнено на клинической базе отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2012 по 2019 год и основано на проспективном и ретроспективном анализе данных 133 пациентов с ранним РЖ. Для решения поставленных задач больные были разделены на 2 группы – основную и контрольную. В основную (проспективную) группу было включено 67 пациентов с ранним РЖ, которым было выполнено оперативное вмешательство (эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ЭДСП) либо дистальная субтотальная резекция желудка (ДСРЖ)/гастрэктомия (ГЭ) с биопсией СЛУ). В контрольную (ретроспективную) группу вошло 66 пациентов с аналогичной стадией заболевания, которым было выполнено оперативное вмешательство (ЭДПС либо ДСРЖ/ГЭ) без биопсии СЛУ. Биопсия СЛУ выполнялась с применением лимфотропного красителя ИЦЗ, который вводился интраоперационно в подслизистый слой желудка по периметру опухоли эндоскопическим методом. В режиме реального времени в инфракрасном свете визуализировалось распространение красителя до СЛУ с иссечением сигнального лимфатического бассейна. Данная работа проводилась с учетом рекомендаций ведущих российских и зарубежных профессиональных организаций.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование метода биопсии СЛУ с применением красителя ИЦЗ в сочетании с визуализацией в инфракрасном ближнем свете у большинства больных позволяет идентифицировать СЛУ.
2. Методика биопсии СЛУ позволяет выявить метастатическое поражение перигастральных ЛУ у пациентов с клинической стадией cT1N0.
3. Методика инфракрасной флюоресцентной визуализации лимфатической системы дает возможность изучать особенности тока лимфы от разных отделов желудка.

4. Применение флюоресцентной лимфоскопии с ИЦЗ в сочетании с эндоскопическими и резекционными вмешательствами при раннем РЖ не увеличивает частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов обработки информации.

В основную группу было включено 67 пациентов с ранним РЖ, которым выполнялись оперативные вмешательства с использованием методики биопсии СЛУ. В контрольную (ретроспективную) группу было включено 66 пациентов с ранним РЖ, которым были выполнены стандартные оперативные вмешательства.

Доклады по материалам диссертации были представлены на различных конференциях и форумах: III Петербургский онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2017); XVI ежегодная научно-практическая конференция Северо-Западного федерального округа «Актуальные вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии» (Санкт-Петербург, 2018); IV-й Петербургский международный онкологический форум «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 2018); VI Московский международный фестиваль эндоскопии и хирургии (Москва, 2019); научно-практическая конференция «Онкология будущего» (Санкт-Петербург, 2021); межрегиональная юбилейная междисциплинарная научно-практическая онкологическая конференция «Волжские огни V» (Нижний Новгород, 2022); онкологический форум «Тактика и стратегия злокачественных новообразований» (Санкт-Петербург, 2022); Всероссийская научно-практическая конференция хирургов ФМБА России с международным участием «Плановая и неотложная хирургия: высокие технологии и хирургическая безопасность» (Санкт-Петербург, 2022); V ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Онкология будущего» (Санкт-Петербург, 2022).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты настоящего исследования применяются в лечении больных ранним РЖ в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт внедрения от 03.11.2022) и ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» г. Санкт-Петербурга (акт внедрения от 31.10.2022).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно осуществлено планирование исследования, набор клинического материала, регистрация, обработка и анализ полученных результатов. Автор принимала непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов, включенных в исследование. Автор принимала участие в оперативных вмешательствах и самостоятельно вела пациентов в послеоперационном периоде. За время проведения научной работы автор овладела методикой биопсии СЛУ

и в настоящий момент выполняет ее самостоятельно. Автором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют паспорту специальности «3.1.6. Онкология, лучевая терапия» («медицинские науки») по пункту 4 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 31 таблицу, 20 рисунков. Список литературы включает 134 источника, в том числе 123 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное научное исследование выполнено на базе отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. Всего в исследование было включено 133 пациента с ранним РЖ. Для оценки безопасности были сформированы две группы больных. В основную (проспективную) группу вошло 67 пациентов. Этим больным в период с 2016 по 2019 год было выполнено оперативное вмешательство с биопсией СЛУ. В группу сравнения (контрольная ретроспективная группа) вошло 66 пациентов, получивших стандартное лечение в объеме ЭДПС либо ДСРЖ/ГЭ с Д1+/Д2 лимфодиссекцией в период с 2012 по 2016 год. От всех пациентов было получено информированное согласие на диагностические и лечебные процедуры (выписка No1/66 из протокола заседания No 10 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России от 19.05.2017).

Критериями включения являлись:

1. Возраст пациентов от 18 до 90 лет.
2. Патоморфологическая верификация РЖ.
3. Внутрислизистые дифференцированные опухоли без изъязвления размером более 20 мм.
4. Внутрислизистые дифференцированных опухоли с изъязвлениями до 30 мм в наибольшем измерении.
5. Недифференцированные внутрислизистые опухоли без изъязвления размерами до 20 мм.

Критерии исключения являлись:

1. Наличие отдаленных метастазов.

2. Физический статус пациента по шкале ASA (Американского общества анестезиологов) III-IV степени.
3. Наличие показаний к проведению неоадьювантной полихимиотерапии.
4. Наличие абсолютных показаний к удалению опухоли методом ЭДПС (дифференцированные неизъязвленные внутрислизистые опухоли диаметром до 20 мм, клинически стадированные как опухоли с глубиной инвазии cT1a).
5. Недифференцированные опухоли (низкодифференцированные аденокарциномы, перстневидноклеточный рак и рак из плохо сцепленных клеток) с изъязвлением.

Характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 1. Группы больных сопоставимы по полу, возрасту, функциональному статусу, клинической стадии заболевания. Морфологический тип опухоли, диаметр и глубина инвазии так же были сопоставимы у пациентов основной и контрольной групп.

Таблица 1 – Характеристики пациентов основной и контрольной групп

Характеристика	Основная группа (n=67)	Контрольная группа (n=66)
Пол:		
Мужчины	29 (43,3%)	46 (69,7%)
Женщины	38 (56,7%)	20 (30,3%)
Возраст:		
21-43 года	10 (14,9%)	0 (0%)
44-59 лет	15 (22,4%)	10 (15,1%)
60-74 лет	29 (43,3%)	42 (63,6%)
75-90 лет	13 (19,4%)	14 (21,3%)
Локализация опухоли:		
Верхняя 1/3 желудка	12 (17,9%)	15 (22,7%)
Средняя 1/3 желудка	15 (22,4%)	14 (21,2%)
Нижняя 1/3 желудка	40 (59,7%)	37 (56,1%)
Изъязвление опухоли	11 (16,4%)	7 (10,6%)
Клиническая стадия:		
cT1a	45 (67,1%)	51 (77,3%)
cT1b	22 (32,9%)	15 (22,7%)
Размер опухоли:		
До 20 мм	22 (32,8%)	22 (33,3%)
20-30 мм	25 (37,3%)	18 (27,3%)
30-50 мм	15 (22,4%)	15 (22,7%)
Более 50 мм	5 (7,5%)	11 (16,7%)
Степень дифференцировки:		
Аденокарцинома G1	24 (35,8%)	20 (30,3%)
Аденомарцинома G2	21 (31,4%)	24 (36,3%)
Аденокарцинома G3	5 (7,5%)	6 (9%)
Рак из плохо сцепленных клеток	17 (25,3%)	16 (24,4%)

Инструментальные методы обследования

До начала лечения все больные получили стандартный и общепринятый объем обследований. Проводился анализ представленной медицинской документации, результатов лучевых, эндокопических и патоморфологических методов диагностики.

Одними из основных методов обследования являлись эзофагогастродуоденоскопия с осмотром опухоли в узкоспектральном режиме (NBI) для точной оценки ее границ, биопсия опухоли с патоморфологическим исследованием биоптата, эндосонография для оценки глубины инвазии опухоли, компьютерная томография груди и живота с внутривенным контрастированием и пневмогастрографией. Стадирование опухоли (сTN) осуществлялось на основании эндоскопической ультрасонографии и КТ-пневмогастрографии. В сомнительных и спорных случаях, при расхождении данных эндокопических методов исследования и КТ, для определения категории Т основным методом являлась эндоскопическая ультрасонография, а для определения категории N – компьютерная томография. Клиническая стадия опухолевого процесса выставлялась согласно классификации UICC/TNM 8th edition (2018).

Методика выполнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое с биопсией сигнальных лимфатических узлов

Все операции выполнялись в условиях операционной, предусмотренной для эндоскопических и лапароскопических вмешательств под общей анестезией.

В операции принимали участие 2 операционные бригады – эндоскопическая и лапароскопическая. Хирургическое вмешательство начиналось с эндоскопического этапа. ЭДПС выполнялась по стандартной методике, при которой сначала отмечались границы опухоли, а затем рассекалась слизистая оболочка желудка по периметру образования (рисунок 1).

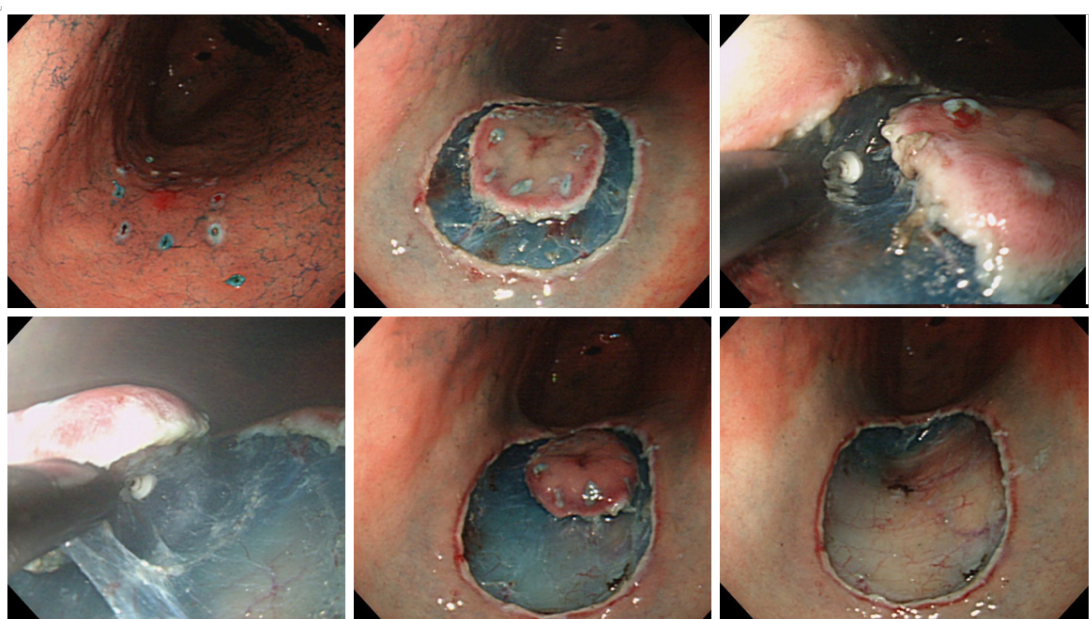
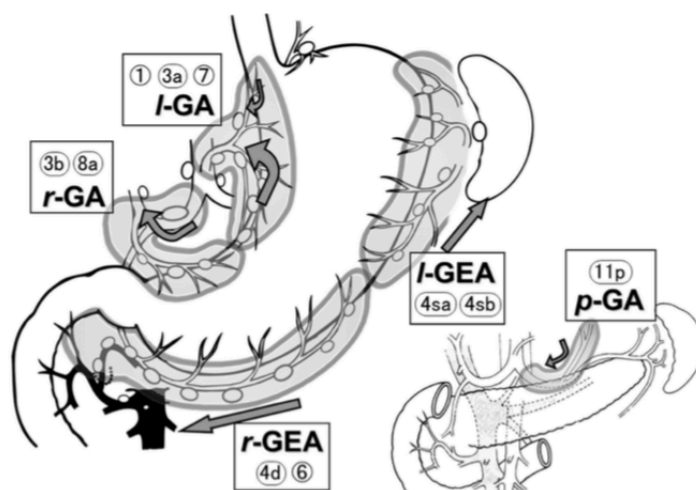


Рисунок 1 – Этапы выполнения ЭДПС

После этого приступали непосредственно к лапароскопическому этапу. Больной перемещался в позицию лежа на спине с разведенными ногами. Для интраоперационной лимфоскопии нами использовалась лапароскопическая стойка с возможностью визуализации в инфракрасном спектре света (Olympus VISERA ELITE II).

Расстановка бригады осуществлялась следующим образом: хирург располагался справа от пациента, ассистент хирурга - слева от пациента, оператор видеокамеры – между ног пациента, операционная сестра – справа от хирурга. После установки лапаропортов выполнялась эндоскопическая подслизистая инъекция красителя. В качестве красителя в нашем исследовании использовался ИЦЗ. Под действием инфракрасного излучения ИЦЗ начинает флюоресцировать, что позволяет идентифицировать нужные анатомические структуры, накопившие его. В качестве растворителя согласно инструкции к препарату применялась вода для инъекций. Разведение препарата производилось непосредственно перед использованием. ИЦЗ в разведении 25 мг сухого вещества в 20 мл воды для инъекций (1,25 мг/мл) вводился субмукозно с помощью эндоскопического инъектора во время интраоперационного эндоскопического исследования в четырех квадрантах по периметру опухоли по 2-3 мл на каждый квадрант в зависимости от диаметра опухоли в течение не более 3-х минут. Непосредственно после введения ИЦЗ камера лапароскопа переключалась в инфракрасный режим и производилась интраоперационная лимфоскопия. Стенка желудка в месте инъекции красителя визуализировалась по флюоресцентному свечению. В режиме реального времени наблюдалось распространение красителя от первичной опухоли по лимфатическим протокам до достижения им СЛУ. Жировая клетчатка с СЛУ и соответствующим ему лимфатическим бассейном (рисунок 2) иссекалась при помощи электролигирующего инструмента.



r-GA правая желудочная артерия; I-GA левая желудочная артерия;
r-GEA правая желудочно-сальниковая артерия;
I-GEA левая желудочно-сальниковая артерия; p-GA – задняя артерия желудка.

Рисунок 2 – Разделение лимфатического коллектора желудка на лимфатические бассейны

Затем осуществлялся контрольный осмотр брюшной полости в белом свете для оценки гемостаза и целостности полых органов и заключительный осмотр в инфракрасном свете для исключения флюоресценции других групп лимфатических узлов.

После ушивания троакарных ран завершения лапароскопического этапа пациент вновь перемещался на левый бок и выполнялся заключительный этап ЭДСП. Производилась профилактическая коагуляция и/или клипирование крупных сосудов в дне раны. При наличии нарушения целостности мышечной стенки осуществлялось сведение данной зоны эндоклипсами. Извлеченный участок слизистой оболочки желудка направлялся на патоморфологическое исследование.

Методика выполнения дистальной субтотальной резекции желудка и гастрэктомии с лимфодиссекцией

Положение больного на операционном столе было таким же, как и для биопсии СЛУ. Объем оперативного вмешательства (ДСРЖ либо ГЭ) зависел от локализации и глубины инвазии опухоли (Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines). Объем лимфодиссекции зависел от типа оперативного вмешательства (ДСРЖ/ГЭ), а сама лимфодиссекция выполнялась по принятой в клинике стандартизированной методике.

Патоморфологическое исследование

Участок слизистой оболочки желудка с опухолью после удаления ее методом ЭДПС фиксировался по краям на плотной основе при помощи игл, в течение суток выдерживался в 10% растворе рН-нейтрального формалина. На фиксированном препарате измерялись размеры образования, и сам препарат рассекался параллельными разрезами через каждые 2-3 мм с последующей стандартной парафиновой проводкой и изготовлением серийных гистологических срезов, окрашивавшихся гематоксилином и эозином. При патоморфологическом изучении первичной опухоли оценивались и описывались следующие параметры: размер опухоли, морфологический тип, степень дифференцировки, глубина инвазии, минимальное расстояние до горизонтального и вертикального краев резекции, наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии.

Удаленная жировая клетчатка, содержащая СЛУ, исследовалась тотально с шагом 2мм, после стандартной фиксации в 10% растворе рН-нейтрального формалина, парафиновой проводки и изготовления серийных гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. В данном исследовании выполнялось только плановое патоморфологическое исследование как удаленной опухоли, так и сигнального лимфатического бассейна, поскольку срочное исследование, по данным литературы, сопровождается высокой частотой ложноотрицательных результатов.

После выполнения ДСРЖ/ГЭ препарат вскрывался по большой кривизне чуть кпереди от большого сальника. Затем желудок, также фиксировался к плотной основе. В случаях, когда выполнялась ГЭ/ДСРЖ осуществлялась вырезка ЛУ по группам, согласно японской номенклатуре, совместно морфологом и хирургом. Лимфатические узлы, содержащие изолированные опухолевые клетки, определяемые как единичные

опухолевые клетки или небольшие скопления клеток диаметром не более 0,2 мм, классифицировались как pN0.

Оценка безопасности

Безопасность хирургического вмешательства оценивалась путем сравнения количества и характера интраоперационных и послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах.

К ранним послеоперационным осложнениям относили осложнения, диагностированные в течение тридцати дней после операции. Поздние послеоперационные осложнения определялись как осложнения, возникающие позже 30-го дня после операции.

Все осложнения также регистрировались и оценивались согласно шкале послеоперационных осложнений Clavien-Dindo.

Статистическая обработка данных

Все полученные данные вносились в таблицу Microsoft Office Excel, на основании которой проводился статистический анализ в программе IBM SPSS Statistics 22 for Windows. Сравнение количественных переменных разных групп, соответствующих нормальному распределению, произведено с использованием t-теста для независимых выборок (t-критерий Стьюдента); непараметрическим критерием сравнения количественных данных 2 разных групп выступил U-критерий Манна-Уитни. Для расчета доверительных интервалов усредненных показателей использован метод Уилсона. Для сравнения независимых номинальных данных применяли критерий χ^2 Пирсона. Достоверными считались различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота лимфогенного метастазирования

в регионарные лимфатические узлы при раннем раке желудка

Из 67 пациентов, включенных в исследование, хотя бы 1 сигнальный ЛУ был изучен у 56 (83,6%) больных. У 2 (3,0%) пациентов не было отмечено распространение ИЦЗ за пределы стенки желудка в течении 60 минут и биопсия СЛУ у этих пациентов выполнена не была. Обоим пациентам, не смотря на отсутствие распространения ИЦЗ, выполнена ЭДПС. Один из этих больных прооперирован в объеме R0 ЭДПС и до настоящего времени находится под динамическим наблюдением, однако, второму пациенту ввиду глубокой инвазии (pT1bM3) произведена ГЭ с лимфодиссекцией D2. У 9 (13,4%) из 67 пациентов при патоморфологическом исследовании удаленной жировой клетчатки ЛУ не были обнаружены. Вместе с тем, двум пациентам этой группы в последующем была выполнена ДСРЖ с лимфодиссекцией D1+ в связи с R1 ЭДПС у одного пациента и глубокой инвазией в подслизистый слой низкодифференцированной опухоли

у второго пациента. Таким образом, состояние лимфатической системы желудка было изучено морфологом у 59 (88%) пациентов (рисунок 3).

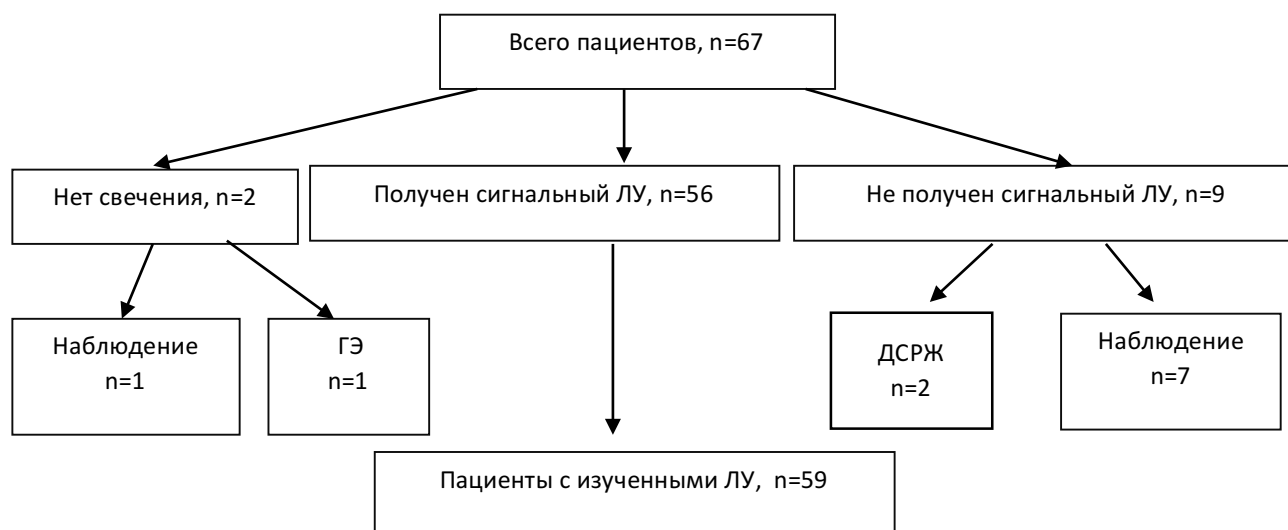


Рисунок 3 – Формирование группы пациентов с изученными ЛУ

Метастазы в ЛУ были выявлены у 12 (20,2%) из 59 пациентов. У 11 (18,6%) пациентов был выявлен метастаз в СЛУ, а у 1 (1,7%) пациента, которому была выполнена ЭДПС с биопсией СЛУ 3-й группы метастаз в сигнальном ЛУ не был выявлен. Однако, в дальнейшем этому пациенту в связи с R1 ЭДПС была выполнена ГЭ с D1+ лимфодиссекцией. По результатам патоморфологического исследования операционного материала был выявлен метастаз в ЛУ 7-й группы. Таким образом, у данного пациента метастатический ЛУ располагался в сигнальном лимфатическом бассейне (бассейн ЛЖА), но не был удален при биопсии СЛУ.

Для анализа эффективности метода использовались следующие характеристики:

$$\text{чувствительность (\%)} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%, \quad (1)$$

$$\text{специфичность (\%)} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%, \quad (2)$$

$$\text{точность (\%)} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ЛО} + \text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%, \quad (3)$$

где ИП – истинно положительные результаты;

ИО – истинно отрицательные результаты;

ЛП – ложноположительные результаты;

ЛО – ложноотрицательные результаты.

Таким образом, чувствительность метода биопсии сигнальных ЛУ при раннем РЖ в нашем исследовании составила 93,2%, специфичность – 100%, точность – 98,3%.

Оценка факторов риска лимфогенного метастазирования при раннем раке желудка

Для оценки рисков регионарного метастазирования проведен статистический анализ зависимости наличия метастаза в регионарном ЛУ и основных характеристик, а именно – пола, возраста, индекса массы тела, локализации опухоли, глубины инвазии, степени дифференцировки, наличия изъязвления и лимфоваскулярной инвазии.

Из 35 (59,3%) женщин метастаз в регионарном ЛУ был выявлен у 6 (50%), а из 24 (40,7%) мужчин – также у 6 (50%). Таким образом, наличие метастаза в регионарном ЛУ не зависело от пола пациента ($p=0,461$).

У пациентов без метастазов в регионарные ЛУ возраст варьировался от 21 до 87 лет, медианное значение составило 63 (53;72), в группе с метастазами – от 34 до 82 лет, медианное значение – 54,5 (38,5;70). Группы по возрасту значимо не различались (рисунок 4).

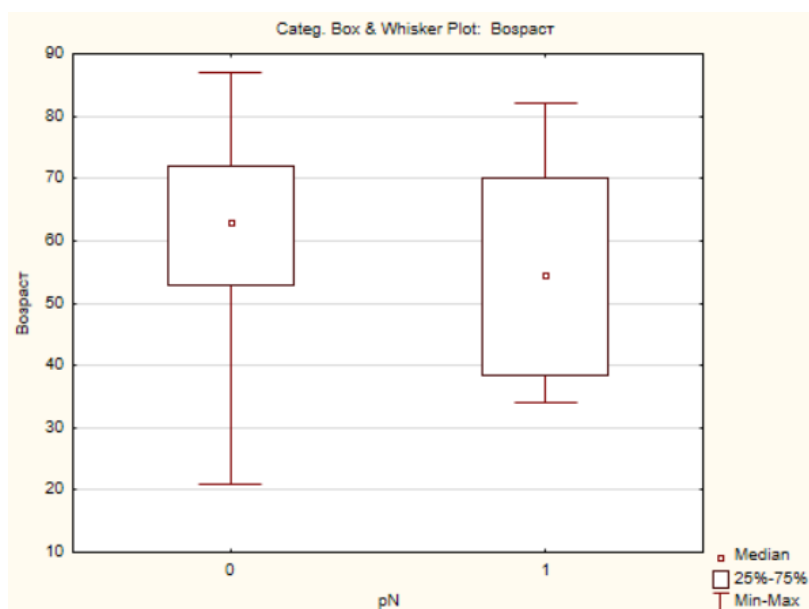


Рисунок 4 – Распределение больных с метастатическими ЛУ по возрасту

У пациентов без метастазов в регионарные ЛУ индекс массы тела (ИМТ) варьировался от 17,15 до 41,6, медианное значение составило 27,12 (23,18;30,85), в группе с метастазами – от 20,5 до 31,17, медианное значение – 26,115 (23,39;28,43). Группы по ИМТ значимо не различались (рисунок 5).

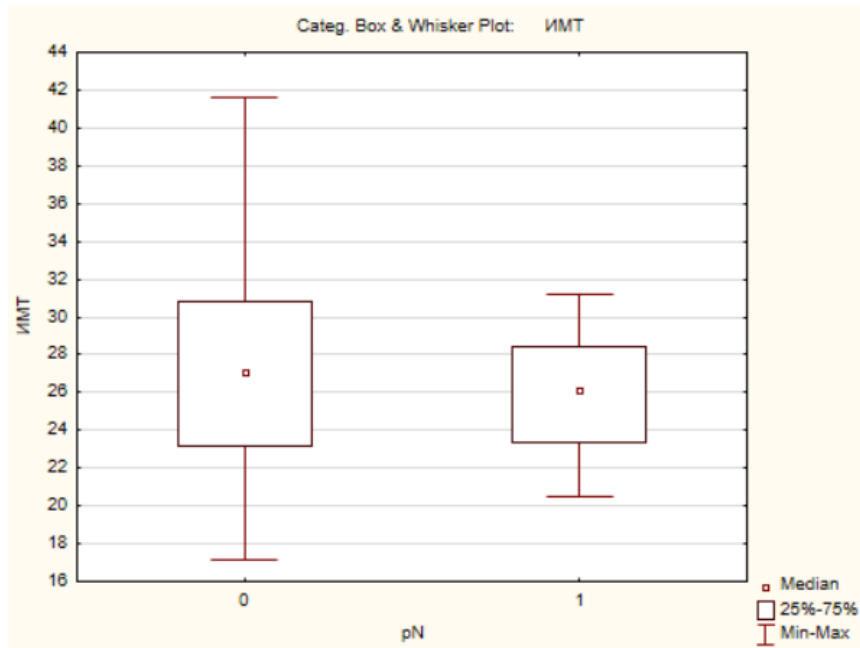


Рисунок 5 – Распределение больных с метастатическими ЛУ по ИМТ

У пациентов без метастазов в регионарные ЛУ диаметр опухоли варьировался от 6 до 70 мм, медианное значение составило 30 (20;30), в группе с метастазами – от 20 до 75 мм, медианное значение – 35 (25;46,5). Группы по диаметру опухоли значимо не отличались (рисунок 6).

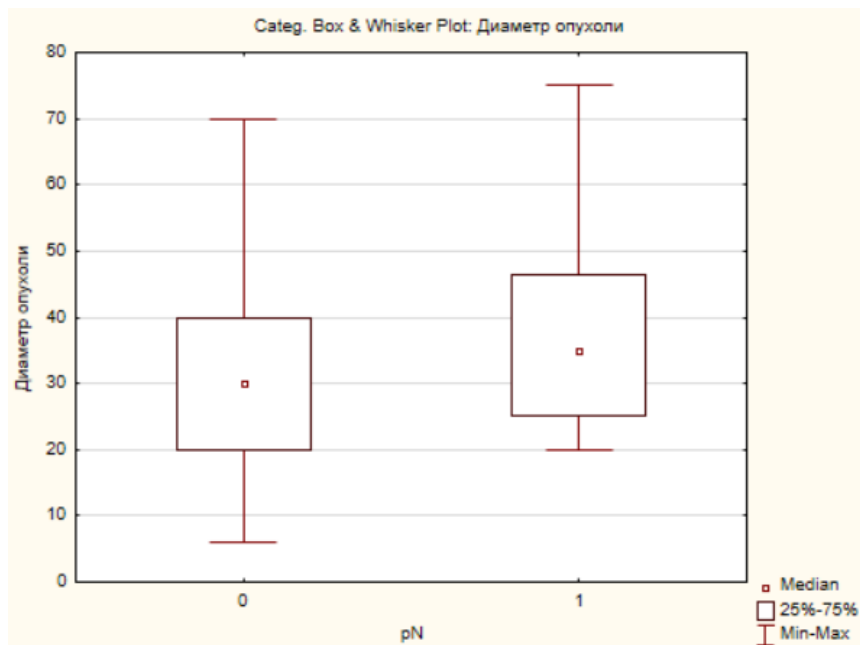


Рисунок 6 – Распределение больных с метастатическими ЛУ в зависимости от диаметра опухоли

Совместное распределение показателей локализации опухоли и наличия метастаза в регионарном ЛУ приведено в таблицах 2, 3. Так как показатели значимо

не взаимосвязаны ($p=0,461$) частота метастазирования в регионарные ЛУ не зависит от локализации опухоли в верхней, средней или нижней трети желудка. Однако, выявлена статистически значимая взаимосвязь между локализацией опухоли на передней стенке желудка и наличием метастаза в регионарном ЛУ ($p=0,013$).

Таблица 2 – Взаимосвязь локализации опухоли с наличием метастатического ЛУ

Лимфатические узлы		Локализация опухоли			Всего
		верхняя 1/3	средняя 1/3	нижняя 1/3	
pN	0	10 (21,3%)	8 (17,0%)	29 (61,7%)	47
	1	2 (16,7%)	3 (25,0%)	7 (58,3%)	12
Всего		12 (20,3%)	11 (18,6%)	36 (61,0%)	59

Таблица 3 – Взаимосвязь локализации опухоли с наличием метастатического ЛУ

Лимфатические узлы		Локализация опухоли				Всего
		передняя стенка	задняя стенка	большая кривизна	малая кривизна	
pN	0	4 (8,5%)	11 (23,4%)	13 (27,7%)	19 (40,4%)	47
	1	5 (41,7%)	2 (16,7%)	3 (25,0%)	2 (16,7%)	12
Всего		9 (15,3%)	13 (22,0%)	16 (27,1%)	21 (35,6%)	59

Совместное распределение показателей степени дифференцировки опухоли и наличия метастаза в регионарном ЛУ приведено в таблице 4. Выявлена статистически значимая зависимость между наличием недифференцированной опухоли и метастазом в регионарном ЛУ ($p=0,038$).

Таблица 4 – Взаимосвязь дифференцировки опухоли с наличием метастатического ЛУ

Лимфатические узлы		Дифференцировка опухоли				Всего
		умеренно дифференцированная аденокарцинома	высоко-дифференцированная аденокарцинома	низко-дифференцированная аденокарцинома	перстневидно-клеточный рак	
pN	0	16 (34,0%)	18 (38,3%)	3 (6,4%)	10 (21,3%)	47
	1	3 (25,0%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	6 (50,0%)	12
Всего		19 (32,2%)	19 (32,2%)	5 (8,5%)	16 (27,1%)	59

Совместное распределение показателей глубины инвазии опухоли и наличия метастаза в регионарном ЛУ приведено в таблице 5. Показатели значимо не взаимосвязаны ($p=0,561$). Таким образом, наше исследование не показало зависимости глубины инвазии опухоли в пределах слизистой оболочки желудка и наличия метастатического поражения регионарных ЛУ.

Таблица 5 – Взаимосвязь глубины инвазии опухоли с наличием метастатического ЛУ

		Глубина инвазии опухоли		Всего
		pT1a	pT1b	
pN	0	24 (51,1%)	23 (48,9%)	47
	1	5 (41,7%)	7 (58,3%)	12
Всего		29 (49,2%)	30 (50,8%)	59

Лимфоваскулярная инвазия была выявлена у 1 (1,7%) пациента и у него был метастаз в регионарном ЛУ (100%). Однако, судить о статистической значимости лимфоваскулярной инвазии и наличия метастатического поражения регионарных ЛУ не представляется возможным ввиду недостаточного количества наблюдений.

У 2 (18,2%) из 11 (18,6%) пациентов с изъязвленной опухолью были метастазы в ЛУ. Статистически значимой зависимости изъязвленной опухоли и наличия метастаза в регионарном ЛУ не выявлено ($p=0,844$).

Особенности лимфооттока из желудка

в зависимости от локализации первичной опухоли

После введения ИЦЗ под основание опухоли желудка у 2 (3,0%) пациентов не отмечено распространения красителя за пределы стенки желудка в течение 60 минут, в связи с чем биопсия сигнального лимфатического бассейна у этих пациентов не выполнялась. Таким образом, распределение красителя по лимфатическим путям было изучено у 65 пациентов. Более чем у половины пациентов СЛУ располагался в бассейне левой желудочной артерии (ЛЖА) – 34 (52,3%) пациента, в бассейне правой желудочно-сальниковой артерии (ПЖСА) – у 24 (37%) пациентов, в бассейне левой желудочно-сальниковой артерии (ЛЖСА) – у 5 (7,7%) пациентов и в бассейне правой желудочной артерии (ПЖА) – у 2 (3%) пациентов.

Совместное распределение показателей локализации опухоли и сигнального лимфатического бассейна приведено в таблицах сопряженности (таблицы 6, 7). Показатели значимо взаимосвязаны ($p=0,002$) для опухолей, локализованных в верхней и нижней трети желудка. Так, при опухолях в верхней 1/3 желудка СЛУ всегда располагается в бассейне ЛЖА, а при опухолях в нижней 1/3 желудка СЛУ в половине случаев располагался в бассейне ПЖСА, в трети случаев в бассейне ЛЖА и редких случаях в бассейне ЛЖСА либо ПЖА. При опухолях в средней 1/3 желудка лимфоотток был разнонаправленный.

Таблица 6 – Взаимосвязь локализации опухоли (отдел желудка) и локализации СЛУ

Локализация опухоли	ЛЖА	ЛЖСА	ПЖСА	ПЖА	Всего в отделе
Верхняя треть желудка	12 (100%)	0	0	0	12
Средняя треть желудка	8 (53,3%)	2 (13,33%)	5 (33,3%)	0	15
Нижняя треть желудка	14 (36,84%)	3 (7,96%)	19 (50,0%)	2 (5,2%)	38
Всего в бассейне	34	5	24	2	65

При локализации опухоли на малой кривизне желудка в большинстве случаев сигнальный ЛУ располагался в бассейне ЛЖА ($p < 0,001$). При расположении опухоли на передней и задней стенке, а также на большой кривизне лимфоотток был разнонаправленный.

Таблица 7 – Взаимосвязь локализации опухоли (стенка желудка) и локализации СЛУ

Локализация опухоли	ЛЖА	ЛЖСА	ПЖСА	ПЖА	Всего в отделе желудка
Передняя стенка	3 (33,33%)	2 (22,22%)	4 (44,44%)	0	9
Задняя стенка	6 (42,86%)	0	7 (50%)	1 (7,14%)	14
Большая кривизна	4 (23,53%)	3 (17,65%)	10 (58,82%)	0	17
Малая кривизна	21 (84,0%)	0	3 (12,0%)	1 (4,0%)	25
Всего в бассейне	34	5	24	2	65

Оценка безопасности биопсии сигнальных лимфатических узлов с применением индоцианина зеленого

Для оценки безопасности метода биопсии СЛУ с применением ИЦЗ в нашем исследовании произведен анализ интраоперационных и послеоперационных осложнений. Отдельно анализировались пациенты, которым было выполнено эндоскопическое и резекционное вмешательства.

При выполнении ЭДПС осложнения отмечены у 28,3% пациентов, а при выполнении ЭДПС с биопсией СЛУ - у 22,2% пациентов ($p > 0,05$). Общая характеристика ранних и поздних осложнений в основной и контрольной группах больных, у которых первичная опухоль удалена методом ЭДПС приведена в таблице 8. Осложнения имели схожий характер и соответствовали IIIb степени по классификации Clavien-Dindo, так как требовали хирургических вмешательств либо эндоскопических манипуляций под общей анестезией.

Таблица 8 – Сравнительная оценка осложнений ЭДПС

Тип осложнений	Основная группа (ЭДПС+биопсия СЛУ) n=54 (100%)	Контрольная группа (ЭДПС) n=46 (100%)	Критерий Фишера
Интраоперационные:			
кровотечение	1 (1,8%)	2 (4,3%)	p=0,59
перфорация	3 (5,6%)	3 (6,5%)	p=1,0
Осложнения раннего послеоперационного периода:			
кровотечение	3 (5,6%)	3 (6,5%)	p=1,0
перфорация	1 (1,8%)	0 (0%)	p=1,0
Осложнения позднего послеоперационного периода:			
рубцовые стенозы	3 (5,6%)	4 (8,7%)	p=0,7

Поскольку достоверной разницы в частоте интраоперационных и послеоперационных осложнений в основной и контрольной группе не было выявлено, можно сделать вывод, что биопсия СЛУ не увеличивает частоту осложнений при выполнении эндоскопических вмешательств.

При выполнении резекционных вмешательств осложнения отмечены у 25% пациентов. Осложнения у пациентов в группе резекционных вмешательств с биопсией СЛУ отмечены не были. Достоверной разницы в частоте послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах не было (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительная оценка осложнений резекционных вмешательств

Тип осложнений	Основная группа (ДСРЖ/ГЭ+биопсия СЛУ) n=13	Контрольная группа (ДСРЖ/ГЭ) n=20	Критерий Фишера
Осложнения раннего послеоперационного периода:			
высокая тонкокишечная спаечная непроходимость	0 (0%)	2 (10%)	p=0,5
несостоятельность швов культи двенадцатиперстной кишки	0 (0%)	1 (5%)	p=0,67
Осложнения позднего послеоперационного периода:			
стриктура эзофагоэнтероанастомоза	0 (0,0%)	2 (10%)	p=0,5

Резекционные вмешательства после ЭДПС были выполнены 20 пациентам – 15 из основной группы и 5 из контрольной группы. Достоверной разницы в частоте

послеоперационных осложнений в основной и контрольной группе не было (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная оценка осложнений резекционных вмешательств после выполненной ЭДПС

Тип осложнений	Основная группа n=15 (100%)	Контрольная группа n=5 (100%)	Критерий Фишера
Осложнения раннего послеоперационного периода:			
внутрибрюшное кровотечение	0 (0%)	1 (5%)	p=0,447
несостоятельность швов культи двенадцатиперстной кишки	1 (5%)	0 (0%)	

Ни в основной, ни в контрольной группе не было летальных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день стал очевидным тот факт, что точное стадирование РЖ влияет на тактику лечения и прогноз заболевания. Помимо рутинных методов обследования, к которым еще совсем недавно относилось ультразвуковое исследование и рентгеноскопия, в настоящее время чрезвычайную важность приобрели такие методы диагностики как КТ и ЭУС. Имеет принципиальное значение понимание не только глубины инвазии опухоли, но и состояния регионарных ЛУ. Литературные обзоры показали, что ни один из методов не обеспечивает одновременно высокую чувствительность и специфичность при стадировании РЖ. Таким образом, возникла необходимость разработки точного, универсального и воспроизводимого метода, позволяющего выявить метастатические ЛУ при раннем РЖ. Мы ожидаем, что методика биопсии СЛУ при РЖ позволит нам находить первый метастатический ЛУ на пути лимфогенного метастазирования РЖ, а следовательно, у нас будет простой и эффективный способ визуализации и забора этого ЛУ и метод экспресс патоморфологического исследования ЛУ.

Ответы на вопросы об особенностях лимфооттока при РЖ всегда носили как фундаментальный (научный), так и сугубо прикладной характер, влияющий на объем лимфодиссекции. Наше исследование показало закономерность лимфооттока при разных локализациях опухоли. Данные зарубежных и отечественных исследований полностью совпадают с результатами, полученными при выполнении настоящей работы.

ВЫВОДЫ

1. Метастазы в регионарные ЛУ у пациентов с ранним РЖ были выявлены у 12 (20,2%) из 59 пациентов с исследованным ЛУ.

2. Биопсия сигнальных ЛУ при раннем РЖ имеет высокую чувствительность, специфичность и точность: 93,2%, 100% и 98,3%.
3. Факторами риска метастазирования раннего РЖ в регионарные ЛУ являются низкая дифференцировка опухоли ($p=0,038$) и локализация опухоли на передней стенке желудка ($p=0,013$).
4. При изучении лимфооттока из разных отделов желудка выявлены определенные закономерности. При опухолях верхней трети желудка сигнальный ЛУ располагается в бассейне ЛЖА в 100% случаев, при опухолях средней трети желудка лимфоотток разнонаправлен, при опухолях нижней трети желудка чаще всего сигнальный ЛУ располагается в бассейне ПЖСА (50%) и ЛЖА (36,84%) ($p=0,002$). При локализации опухоли на малой кривизне в 84% случаев сигнальный ЛУ располагается в бассейне ЛЖА ($p<0,001$). При расположении опухоли на передней и задней стенке, а также на большой кривизне лимфоотток разнонаправленный.
5. Биопсия СЛУ является безопасной процедурой и не влияет на частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений. При выполнении ЭДПС осложнения отмечены у 28,3% пациентов, а при выполнении ЭДПС с биопсией СЛУ – у 22,2% пациентов ($p>0,05$). При выполнении резекционных вмешательств осложнения отмечены у 25% пациентов. Осложнения у пациентов в группе резекционных вмешательств с биопсией СЛУ отмечены не были.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ранним РЖ и расширенными показаниям к ЭДСП целесообразно выполнение биопсии СЛУ, так как частота метастатического поражения регионарных ЛУ у этой группы пациентов достигает 20,2%, а сама методика не увеличивает частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений.
2. Биопсию СЛУ у пациентов с ранним РЖ следует выполнять после интраоперационного подслизистого паратуморозного введения красителя ИЦЗ путем диссекции сигнального лимфатического бассейна, поскольку данная методика обладает высокой точностью, чувствительностью и специфичностью.
3. Особое внимание следует уделять больным ранним РЖ с низкодифференцированными опухолями и опухолями, расположенными на передней стенке желудка. Вероятность поражения регионарных ЛУ метастазами у этих категорий пациентов достигает 38% и 41,7% соответственно.
4. При локализации опухоли в верхней трети и по малой кривизне желудка обязательным является исследование бассейна ЛЖА, так как в 100% случаев СЛУ локализуется в этом бассейне.
5. При локализации опухоли в средней и нижней трети желудка, по передней, задней стенке и большой кривизне для определения локализации СЛУ необходимо выполнять интраоперационное подслизистое введение ИЦЗ в

сочетании с флуоресцентной лимфоскопией, так как лимфоотток при данных локализациях опухоли носит разнонаправленный характер.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В ходе анализа полученных данных о частоте и факторах риска лимфогенного метастазирования при раннем РЖ биопсия СЛУ с применением красителя ИЦЗ показала себя как высокоточный метод для выявления метастатических ЛУ. В перспективе, после проведенной оценки отдаленных результатов данная методика может способствовать увеличению доли орагносохраняющих операций при раннем РЖ. По мере внедрения метода в клиническую практику онкологических стационаров потребуется разработка высокоточного, быстрого и доступного метода интраоперационной морфологической диагностики метастазов РЖ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Карачун, А.М. Навигационная хирургия рака желудка и концепция «сигнального» лимфатического узла (тезисы) / А.М. Карачун, Ю.В. Пелипась, Д.П. Асадчая, О.А. Козлов, П.А. Сапронов // Белые ночи – 2017 : сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума. Тезисы. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 227-228.
2. **Карачун, А.М. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке желудка: текущее состояние проблемы и перспективы / А.М. Карачун, Ю.В. Пелипась, Д.П. Асадчая, О.Б. Ткаченко // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 335-344.**
3. Асадчая, Д.П. Взгляд на навигационную хирургию рака желудка: состояние проблемы и собственный опыт (тезисы) / Д.П. Асадчая, А.М. Карачун, Ю.В. Пелипась // Белые ночи : материалы V Петербургского международного онкологического форума. Тезисы. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 448-450.
4. **Карачун, А.М. Взгляд на навигационную хирургию рака желудка: современное состояние проблемы и собственный опыт / А.М. Карачун, А.М. Беляев, Ю.В. Пелипась, Д.П. Асадчая, О.Б. Ткаченко // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 838-849.**
5. Карачун, А.М. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке желудка / А.М. Карачун, Ю.В. Пелипась, Д.П. Асадчая // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 3s1. – С. 21-24.
6. Кащенко, В.А. ICG-флуоресцентная навигация в абдоминальной хирургии : учебно-методическое пособие / В.А. Кащенко, А.М. Карачун, Ю.В. Пелипась, Д.П. Асадчая, М.И. Глузман; под ред. В.А. Кащенко. – Санкт-Петербург: Изд-во, 2022. – С. 50-64.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЭ	– гастрэктомия
ДСРЖ	– дистальная субтотальная резекция желудка
ИМТ	– индекс массы тела
ИЦЗ	– индоцианин зеленый
КТ	– компьютерная томография
ЛЖА	– левая желудочная артерия
ЛЖСА	– левая желудочно-сальниковая артерия
ЛУ	– лимфатический узел
ПЖА	– правая желудочная артерия
ПЖСА	– правая желудочно-сальниковая артерия
РЖ	– рак желудка
СЛУ	– сигнальный лимфатический узел
ЭУС	– эндоскопическая ультрасонография
ЭДПС	– эндоскопическая диссекция в подслизистом слое