

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АСАДЧАЯ
Дарья Петровна

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

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Карачун Алексей Михайлович

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Современные представления о хирургическом лечении рака желудка	12
1.1.1 Эпидемиология рака желудка	12
1.1.2 Основные принципы стадирования рака желудка	13
1.1.3 Роль компьютерной томографии и эндоскопической ультрасонографии в стадировании рака желудка	15
1.1.4 Понятие раннего рака желудка	17
1.1.5 Хирургическое лечение местнораспространенного рака желудка	18
1.1.6 Вмешательства при раннем раке желудка.....	19
1.1.7 Функционально-сохраняющая хирургия рака желудка	20
1.1.8 Пострезекционные функциональные и нутритивные последствия хирургического лечения рака желудка.....	22
1.1.9 Хирургическое лечение раннего рака желудка	24
1.2 Классификация лимфатических узлов и лимфатических бассейнов. Лимфоотток желудка.....	25
1.3 Концепция навигационной хирургии при раке желудка.....	31
1.3.1 История и прикладные аспекты биопсии сигнальных лимфатических узлов	31
1.3.2 Методика биопсии сигнальных лимфатических узлов	32
1.3.2.1 Средства, для картирования сигнальных лимфатических узлов	32
1.3.2.2 Методика введения фармпрепарата.....	35

1.3.2.3	Методы визуализации	36
1.3.2.4	Методы удаления сигнальных лимфатических узлов ...	37
1.3.2.5	Патоморфологическое исследование	39
1.3.3	«Прыгающие» метастазы.....	40
1.3.4	Эффективность и точность биопсии сигнальных лимфатических узлов при раннем раке желудка.....	42
1.4	Заключение	46
Глава 2	МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1	Общая характеристика исследования	48
2.1.1	Общая характеристика основной группы	48
2.1.2	Характеристика пациентов основной группы	50
2.1.3	Общая характеристика пациентов контрольной группы.....	54
2.1.4	Характеристика пациентов контрольной группы.....	55
2.2	Инструментальные методы обследования	59
2.2.1	Обследование	59
2.2.2	Эндоскопическое исследование	60
2.2.3	Эндоскопическая ультрасонография	63
2.2.4	Компьютерная томография	65
2.3	Методика выполнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое с биопсией сигнальных лимфатических узлов.....	68
2.4	Методика выполнения дистальной субтотальной резекции желудка и гастрэктомии с лимфодиссекцией	74
2.5	Патоморфологическое исследование	75
2.6	Оценка безопасности	79
Глава 3	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	82
3.1	Частота лимфогенного метастазирования в регионарные лимфатические узлы при раннем раке желудка	82
3.2	Оценка факторов риска лимфогенного метастазирования при раннем раке желудка	86

3.3 Особенности лимфооттока из желудка в зависимости от локализации первичной опухоли.....	93
3.4 Оценка безопасности биопсии сигнальных лимфатических узлов с применением индоцианина зеленого	96
Глава 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	101
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

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 1090000 новых случаев РЖ, что ставит эту патологию на 6-е место в общей структуре онкологической заболеваемости [50]. 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 [3]. 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% [1]. 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 T1bsm2-3 – составляет 20%, а при глубине инвазии T2 (инвазия мышечного слоя) может достигать 40% [27, 42, 88].

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, JGCA) допускают выполнение эндоскопических и орагносохраняющих вмешательств при ранних стадиях (сT1N0) РЖ [65]. 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 [81]. В связи с этим возникает необходимость в поиске высокоточного, чувствительного и специфичного метода диагностики метастатического поражения перигастральных ЛУ, которым может явиться биопсия сигнальных ЛУ, широко применяемая при раке молочной железы и меланоме кожи [122].

Первые исследования, посвященные определению сигнальных ЛУ при РЖ, были инициированы в Японии в начале 2000-х годов. Было показано, что этот метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и диагностической ценностью [20]. К основным причинам, из-за которых методика биопсии сигнального ЛУ 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 пациентов с 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 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. Основная (проспективная) группа включала 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), а контрольная (ретроспективная) группа включала 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-ой 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 и ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербурга.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, 2 из которых в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

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.

Глава 1

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные представления о хирургическом лечении рака желудка

1.1.1 Эпидемиология рака желудка

Рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Так, согласно данным GLOBOCAN 2020, занимает 5-е место среди новообразований и 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний. В 2020 году в мире зарегистрировано 1 089 103 случая впервые выявленных злокачественных опухолей желудка и 768 793 смертей. Заболеваемость и смертность от РЖ значительно различаются по регионам и зависят от уровня экономического развития [51]. Показатели заболеваемости самые высокие в Восточной Азии (Япония и Монголия, страны с самым высоким уровнем заболеваемости) и на их долю приходится 74,5% от всех зарегистрированных случаев РЖ, тогда как показатели в Северной Америке и Европе, как правило, низкие и эквивалентны тем, которые наблюдаются в африканских регионах [49]. Пятилетняя выживаемость составляет примерно 20% во всем мире, за исключением Южной Кореи и Японии, в первую очередь благодаря внедрению в этих странах хорошо организованных программ скрининга, позволяющих выявить РЖ на ранней стадии более чем у 60% пациентов [41, 52, 68]. По имеющимся данным, выживаемость больных РЖ в 2010-2014 гг. в Южной Корее составила 68,9%, а в Японии 60,3% [32]. В европейских странах пятилетняя выживаемость варьируется от ~ 10% до 30%, главным образом за счет поздней диагностики РЖ. Например, в Великобритании 5-тилетняя выживаемость больных РЖ в 2004-2014 гг. составила 20,7% [32]. Заболеваемость РЖ в России

в последние десятилетия остается высокой – 93,3-95,1 случая на 100 тыс. населения с 2008 по 2018 год [3]. К сожалению, большая часть первично выявленных опухолей желудка диагностируется на III-IV стадии, а пятилетняя выживаемость при таком распространении РЖ составляет не более 10% [8]. В то же время, отмечается тенденция к увеличению удельного веса локализованных форм (I-II стадия) РЖ с 25,1% до 35,1%, что требует дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения данных стадий заболевания [5].

1.1.2 Основные принципы стадирования рака желудка

Вопросы стадирования РЖ подробно изложены в Международной классификации злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по раку (The American Joint Committee on Cancer, AJCC) и Союзом международного контроля над раковыми заболеваниями (Union for International Cancer Control, UICC).

В настоящей, 8-й редакции, для стадирования РЖ используются категории Т (Tumor), N (Nodus), М (Metastasis) (таблица 1).

Таблица 1 – TNM-классификация типов рака желудка AJCC, 8-е издание

Определение категории Т-первичной опухоли	
Tx	первичная опухоль не может быть оценена
T0	отсутствие данных о первичной опухоли
Tis	рак in situ – интраэпителиальная опухоль без инвазии собственной пластинки слизистой оболочки, тяжелая дисплазия
T1	опухоль прорастает слизистую оболочку и подслизистый слой
T1a	опухоль прорастает слизистую оболочку

Продолжение таблицы 1

Определение категории T-первичной опухоли	
T1b	опухоль прорастает подслизистый слой
T2	опухоль прорастает мышечный слой
T3	опухоль прорастает субсерозный слой
T4	опухоль прорастает поверхность висцеральной брюшины или врастает в соседние органы
T4a	опухоль прорастает поверхность висцеральной брюшины
T4b	опухоль врастает в соседние органы и структуры
при прорастании опухолью мышечной оболочки стенки желудка на уровне малого и большого сальника без инвазии висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры, опухоль расценивается как T3, при инвазии висцеральной брюшины – как T4a	
Определение категории N – региональные лимфатические узлы	
Nx	региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	поражения региональных лимфатических узлов нет
N1	метастазы в 1–2 региональных лимфатических узлах
N2	метастазы в 3–6 региональных лимфатических узлах
N3	метастазы в 7 и более региональных лимфатических узлах
N3a	метастазы в 7–15 региональных лимфатических узлах
N3b	метастазы в 16 и более лимфатических узлах
Определение категории M – отдаленные метастазы	
M0	нет отдаленных метастазов
M1	есть отдаленные метастазы
отдаленные метастазы также включают положительные цитологические перитонеальные смывы и метастазы в малый и большой сальник, не являющиеся частью непрерывной опухолевой инфильтрации.	

TNM-классификация имеет большое клиническое значение, так как в зависимости от стадии РЖ согласно данной классификации можно прогнозировать

течение заболевания [29], поскольку от стадии процесса согласно TNM-классификации непосредственно зависит прогноз и выживаемость пациентов с РЖ [56].

1.1.3 Роль компьютерной томографии и эндоскопической ультрасонографии в стадировании рака желудка

Постановка клинической стадии РЖ основывается на данных предоперационного обследования больного. Основными исследованиями для оценки местного распространения опухоли являются эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) и компьютерная томография (КТ). ЭУС является высокоточным исследованием для определения T стадии РЖ. Исследование R. Mourí et al. показывает точность ЭУС при T1a – 99%, T1b – 91%, T2 и глубже – 100% [12, 128]. J. Choi et al., проанализировав результаты лечения 955 пациентов с ранним РЖ, сообщают о точности T-стадирования 67,4%: T1a было морфологически подтверждено у 67,4%, T1b – у 32,6% [30]. В другой работе, основанной на анализе лечения 338 пациентов с ранним РЖ, J. Choi et al. говорят о точности T-стадирования методом ЭУС равной 80%, основанной на данных метаанализа 22 исследований, где точность ЭУС для T-стадирования раннего РЖ колебалась от 65% до 92,1% [60].

Эффективность метода КТ для диагностики раннего РЖ, по данным разных авторов, варьируется в широких пределах и зависит от протокола сканирования. Так, виртуальная КТ-гастроскопия с мультипланарной реконструкцией показала высочую чувствительность в обнаружении РЖ, оценке глубины инвазии и описании макроскопических характеристик опухоли [31, 134]. Данные, полученные благодаря этому методу, являются чрезвычайно полезными в планировании объема оперативного вмешательства, указывая точную локализацию опухоли желудка [33]. H.J. Kim et al. Показали еще более высокие показатели в отношении частоты

обнаружения РЖ и Т-стадирования. По данным авторов, при КТ-гастроскопии они составили – 98% и 84%, при КТ без гастроскопии – 87% и 77% соответственно [48]. К. Furukawa et al. в своем исследовании сравнили виртуальную КТ-гастроскопию и ЭУС: точность Т-стадирования РЖ для КТ составила 82,2%, для ЭУС – 83,7%; тогда как частота обнаружения опухолей T1a, T1b и \geq T2 составили соответственно 37,8%, 75% и 98,3% [36].

Еще более сложной представляется диагностика регионарных метастатических ЛУ. Метаанализ, включающий 22 исследования, показал, что точность ЭУС в отношении определения N стадии при РЖ составила всего 64%, чувствительность – 74%, а специфичность – 80% [16]. Более обширный метаанализ, проведенный на основании 44 исследований, показал, что чувствительность и специфичность ЭУС для диагностики метастатического поражения регионарных ЛУ составили 83% и 67% соответственно. Авторы так же обращают внимание на то, что точность ЭУС для дифференциальной диагностики T1a/T1b опухолей и N0/N(+) не может считаться оптимальной [81].

R. Kwee et al. показали, что специфичность КТ в диагностике метастатического поражения парагастральных ЛУ колеблется в широких пределах от 62,5% до 91,9%, а чувствительность варьируется от 50% до 89,9% и зависит от режима выполнения КТ и опыта врача, интерпретирующего КТ [69]. Это может быть связано с тем, что в настоящее время не существует общепринятых КТ-критериев метастатического поражения ЛУ. Основными характеристиками при описании ЛУ являются: размер ЛУ, форма, наличие центрального некроза, характер накопления контрастирующего вещества [131]. В большинстве исследований в качестве диагностического критерия метастатического поражения используется размер ЛУ и его пороговое значение составляет 8 мм [69]. Исследование Kubota et al. показали, что при выборе меньшего порога (1-12 мм) чувствительность была выше, а специфичность ниже [18]. Точность критерия размера значимо различается от исследования к исследованию, поскольку поражение ЛУ опухолевыми клетками не обязательно приводит к увеличению его размера. Соответствующее исследование показало, что размер большинства

метастатических ЛУ составляет менее 10 мм, и только у небольшой части пациентов с N(+) отмечалось увеличение размеров ЛУ [67]. С другой стороны, ЛУ могут быть увеличены по причинам, отличным от метастазирования, например, вследствие воспалительной реакции на первичную опухоль. Исследование, проведенное в Пекине в 2021 году, показало, что предикторами метастатического поражения ЛУ при раннем РЖ является размер ЛУ более 3 мм и характер накопления контрастирующего вещества. Более того, для разных лимфатических бассейнов существуют разные критерии поражения ЛУ, что делает предоперационную диагностику метастатического поражения регионарных ЛУ еще более сложной [55].

Следует отметить, что, при невысокой точности обоих методов диагностики N статуса, согласно 8-й версии классификации TNM при постановки клинической стадии опухоли требуется описание не только наличия метастатических лимфатических узлов, но и указание их количества и локализации.

1.1.4 Понятие раннего рака желудка

Термин «ранний рак» желудка был впервые сформулирован Японским Обществом Гастроэнтерологической Эндоскопии (Japan Gastroenterological Endoscopy Society (JGES)) в 1962 году и принят на ежегодном собрании Японской Ассоциации по РЖ. Ранний рак желудка – это опухоль, ограниченная слизистой оболочкой или подслизистым слоем стенки желудка, независимо от наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах [66].

Удовлетворительный прогноз (5-летняя выживаемость более чем 90%) [34, 72], низкий риск метастазирования [64] и прогрессирования опухоли (около 1-14%) [9] позволили рассмотреть его отдельно от местнораспространенного РЖ. Существуют разногласия в определении термина «раннего» и «местно-

распространенного» РЖ. По мнению одних авторов местнораспространенный РЖ – это опухоль с большей распространенностью, чем ранний рак, то есть включает в себя случаи РЖ стадии cT2-3Nany. С другой стороны, это опухоль, которая распространяется за пределы желудка за счет первичной опухоли или, что важно, региональных метастазов, то есть может включать в себя ранний РЖ с метастазами в регионарные лимфатические узлы [11].

1.1.5 Хирургическое лечение местнораспространенного рака желудка

Лечение РЖ по-прежнему представляет собой комплекс мероприятий, в основе которых лежит хирургическое вмешательство. Варианты хирургических вмешательств при РЖ в той или иной степени представлены в действующих рекомендациях Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Японской ассоциации рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association, JGCA), Европейским обществом онкологов (European Society for Medical Oncology, ESMO) Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), Ассоциацией онкологов России (АОР). Выбор вида хирургического вмешательства и тактики лечения зависят от клинической стадии заболевания. Стандартом лечения неметастатического местнораспространенного 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 лимфодиссекции в большей частоте послеоперационных осложнений.

В настоящее время опубликован ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных сравнению D1 и D2 лимфодиссекции. Наиболее важными из них являются исследования, проведенные голландской группой по изучению рака желудка (Dutch Gastric Cancer Group – DGCG) [44], советом по медицинским исследованиям Великобритании (Medical Research Council of Great

Britain – UK MRC) [89], итальянской группой по изучению РЖ (Italian Gastric Cancer Study Group – IGCSG) [98], тайваньское рандомизированное исследование [98], а также исследования, проведенные в Южной Африке и Гонконге [15].

Итогом данных исследований явился ряд метаанализов, сравнивающих послеоперационные осложнения при выполнении D2 и D1 лимфодиссекции, которые показали преимущества D1 лимфодиссекции по сравнению с D2 по количеству послеоперационных осложнений со статистически значимым сокращением пребывания в стационаре в среднем на 6,37 дней, снижением относительной вероятности развития послеоперационных осложнений на 58%, снижением частоты несостоятельности швов анастомоза на 60%, снижением релапаротомий на 67%; снижением смертности на 41% [80, 89, 98].

1.1.6 Вмешательства при раннем раке желудка

Желая снизить операционную травму, хирургами была разработана и внедрена в клиническую практику техника лапароскопической гастрэктомии – как опция миниинвазивного лечения РЖ. В настоящий момент лапароскопическая гастрэктомия – это наиболее часто выполняемое вмешательство при раннем РЖ в странах Восточной Азии, таких как Китай, Япония и Южная Корея. Лапароскопическая гастрэктомия менее инвазивна, чем обычная открытая гастрэктомия, однако она более затратна, требует более длительного времени операции, высокой квалификации и опыта хирурга, так как технически более трудна. Основной проблемой в разработке данной методики стало преодоление трудностей выполнения лапароскопической лимфодиссекции [13, 103]. Даже во время открытой гастрэктомии выполнение лимфодиссекции является наиболее трудоемким и ответственным этапом, а лапароскопическая лимфодиссекция еще более затруднительна. Следовательно, разработка техники лапароскопической гастрэктомии была в основном сфокусирована на технике диссекции ЛУ и

воспроизведении открытой операции. В настоящее время лапароскопическая гастрэктомия и лимфодиссекция по своему объему полностью повторяет открытую стандартную операцию при РЖ.

Однако, данная методика позволяет лишь снизить операционную травму, но никаким образом не влияет на отдаленные результаты и качество жизни пациентов. Примечательно, что качество жизни пациентов после лапароскопической гастрэктомии через 1 год аналогично качеству пациентов после открытой стандартной гастрэктомии [45, 76].

1.1.7 Функционально-сохраняющая хирургия рака желудка

Для пациентов с cT1N0 стадией заболевания стандартами Японского общества JGCA в исследовательском режиме предусмотрены сегментарные и локальные резекции желудка с навигационной хирургией сигнальных лимфатических узлов (СЛУ), а также введено понятие функционально-сберегающей хирургии желудка с ограниченным (D1/D1+) объемом лимфодиссекции.

Функционально-сохраняющие резекции желудка – это тип ограниченной операции, используемой для лечения раннего РЖ. Он не только снижает уровень диссекции ЛУ, но также сохраняет некоторые функции желудка, которые обычно утрачиваются при стандартной гастрэктомии. С функциональной точки зрения важным является сохранение таких анатомических структур как чревная, печеночная и пилорическая ветви блуждающего нерва, печеночное сплетение, привратник и проксимальная часть желудка. Существуют различные типы функционально-сохраняющих операций, включающие проксимальную гастрэктомию [76], пилорус-сохраняющую гастрэктомию [22], антрумэктомию, сегментарную [127] и клиновидную резекцию желудка [74].

Исследование, проведенное Fujita et al. (2016), продемонстрировало преимущества пилоруссохраняющей резекции желудка перед дистальной резекцией желудка по частоте демпинг-синдрома [22]. 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.

Поскольку сохранение вегетативных нервов и части желудка может поставить под угрозу качество лимфодиссекции требуется тщательный отбор пациентов, которым возможно выполнение функционально-сохраняющих операций, а именно это могут быть только пациенты с низкой вероятностью метастатического поражения регионарных ЛУ (сT1N0) [118].

В предыдущих исследованиях оценивалось качество жизни после функционально-сохраняющих операций с использованием шкалы PGSAS-45. Исследования больших когорт с использованием PGSAS продемонстрировали, что резекция желудка, сохраняющая привратник, превосходит дистальную субтотальную резекцию желудка, так как она имеет более низкую частоту демпинг-симптомов.

Следовательно, наиболее многообещающим подходом к лапароскопической резекции желудка с сохранением функции, вероятно, является локальная резекция желудка [74].

«Локальная резекция желудка» относится к хирургическому вмешательству, включающему полностенную резекцию части стенки желудка с опухолью. Одним из вариантов этой операции является клиновидная резекция желудка. Преимущество локальной резекции заключается в том, что она сводит к минимуму функциональные нарушения. Исследования качества жизни PGSAS показали, что клиновидная резекция превосходит стандартную гастрэктомию по всем функциональным показателям PGSAS [45].

1.1.8 Пострезекционные функциональные и нутритивные последствия хирургического лечения рака желудка

Синдром быстрого опорожнения желудочного содержимого впервые был описан более столетия назад, а вскоре после этого был применен термин «демпинг» [53]. Обе формы демпинг-синдрома (ранний и поздний) возникают в ответ на быстрое продвижение гиперосмолярного содержимого в проксимальном отделе кишечника [79]. Пациенты с этим расстройством могут умышленно уменьшать прием пищи, что часто приводит к значительной потере веса. В зависимости от типа операции, те или иные симптомы демпинга встречаются у 20-50% пациентов [130]. При опросе японских пациентов после гастрэктомии частота как минимум 1 симптома раннего демпинга составлял более 60%, тогда как частота позднего демпинга составляла почти 50% [71].

Операции, которые подразумевают не только удаление дистального отдела желудка, но и нарушают обратную дуоденальную связь с желудком, такие резекции желудка как Бильрот II, могут привести к более высокой частоте демпинга. Таким образом, ожидается, что гастрэктомия и дистальная субтотальная резекция желудка связаны с большей частотой демпинга, чем проксимальная резекция желудка [24, 132].

Остеопения и анемия являются частыми осложнениями у пациентов после гастрэктомии [126]. Одним из наиболее важных факторов возникновения остеопении и анемии, вызванной гастрэктомией, является кишечная мальабсорбция кальция и железа из-за недостатка секреции соляной кислоты [58, 59].

Ретроспективное когортное исследование, посвященное распространенности и клинической значимости постгастрэктомической анемии у пациентов с ранней стадией РЖ было проведено в Корее с 2006 по 2013 год. Авторы сообщают, что анемия является одним из наиболее распространенных нарушений обмена веществ после гастрэктомии, что вызвано дефицитом железа, витамина В12 и фолиевой кислоты. Постгастрэктомическая анемия вызвана различными механизмами,

включая изменения в желудочно-кишечном тракте в результате хирургического вмешательства, снижение уровня пищеварительных ферментов, таких как соляная кислота, и измененное связывание некоторых других ферментов [102]. В ранее опубликованных исследованиях было установлено, что пожилой возраст, женский пол и тотальная гастрэктомия являются факторами риска развития постгастрэктомической анемии [19, 99].

Кумулятивная заболеваемость анемией постоянно увеличивается в послеоперационном периоде. Авторы наблюдали анемию в 1,4% случаев через 6 месяцев и 7,1%, 18,4%, 27,0%, 32,0% и 42,4% через 1, 2, 3, 4 и 5 лет после операции соответственно, что особенно актуально для пациентов с ранним РЖ, так как пятилетняя выживаемость у этих пациентов превышает 90% [123].

Еще одно исследование из Кореи изучало остеопению и связанные с ней переломы костей у пациентов, перенесших гастрэктомию. Среди пациентов для анализа были отобраны и проанализированы 37 076 пациентов (9 915 женщин, 26,7%). Средний возраст пациентов составил $63,4 \pm 7,8$ года. Средний период наблюдения составил $5,0 \pm 2,3$ года (в среднем 5,7 года). Из этих пациентов 3 690 (10,0%) были назначены бисфосфонаты или ралоксифен, а 14,0% пациентов выявили остеопоротические переломы в течение периода наблюдения. Остеопоротические переломы позвонков диагностированы у 5,3% пациентов, ребер у 5,3% пациентов, предплечья у 3,6% пациентов и бедра у 2,0% пациентов. Из общего количества пациентов с переломами у 15,1% были переломы сразу нескольких костей. В общей сложности у каждого пятого пациентов были диагностированы клинические признаки остеопороза [116].

1.1.9 Хирургическое лечение раннего рака желудка

Очевидно, что пациенты с РЖ в стадии T1a-T1b имеют лучший прогноз по сравнению с пациентами, у которых диагностирован распространенный РЖ, в первую очередь в связи с низкой частотой поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) и отсутствием отдаленных метастазов. Так, доля метастазов в регионарных ЛУ 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% [88].

В 4 англоязычной версии Японских рекомендаций и клинических рекомендациях Российского общества клинических онкологов эндоскопическое иссечение опухоли методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ЭДПС) 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 [65].

Кроме стандартных показаний к ЭДПС, рекомендации Японского общества JGCA, в отличие от европейских и американских, в исследовательском режиме допускают и расширенные показания к эндоскопическим резекциям при внутрислизистых дифференцированных опухолях независимо от размеров; внутрислизистых дифференцированных опухолях с изъязвлениями диаметром до 3 см; дифференцированных опухолях с инвазией в подслизистый слой диаметром до 3 см; недифференцированных внутрислизистых опухолей без изъязвления диаметром до 2 см. Исследовательский режим для таких опухолей предусмотрен в связи с большим по сравнению с внутрислизистыми образованиями риском локорегионарных метастазов.

1.2 Классификация лимфатических узлов и лимфатических бассейнов.

Лимфоотток желудка

Лимфатическое русло желудка и брюшной полости в целом изучено с необходимой полнотой. Были описаны зоны лимфооттока и линии лимфораздела. Зоной лимфатического оттока является участок желудка, рядом с которым находятся регионарные ЛУ, а границами зон являются линии лимфораздела. Наиболее распространено деление лимфатической системы на 5 зон по Szabolcs. Это же деление принято и в атласе онкологических операций под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова и А.И. Пачеса (1987) [2]. Схематично выделено 5 зон, из которых 3 расположены по малой кривизне: *zona cardiaca*, *zona coronaria*, *zona pylorica*, а по большой кривизне – *zona gastroepiploica sinistra*, *zona gastroepiploica dextra*. Эти зоны не имели резких границ и переходили одна в другую. Отсутствие четких границ объяснялось тем, что внутри подслизистого слоя по линии лимфораздела никаких разграничений ток лимфы не имеет. Лимфатические сосуды желудка как любого полого органа образуют единую сеть, лишенную клапанов, а потому лимфоотток происходит в произвольном направлении. Понятие лимфораздела характеризует то явление, что во многих областях желудка свободный ток лимфы в подслизистом слое разделяется и идет в двух или трех направлениях.

Первыми на пути лимфы из желудка являются лимфатические узлы по малой и большой кривизнам. Затем лимфа оттекает в паракардиальные, ретропилорические, ретропанкреатические лимфатические узлы, а также лимфатические узлы печеночно-двенадцатиперстной связки, вокруг чревного ствола. Оканчиваются все лимфатические пути желудка в парааортальных и медиастинальных лимфоузлах.

Пути оттока лимфы от желудка проходят вдоль кровеносных сосудов верхнего этажа брюшной полости и прежде всего вдоль основных артериальных бассейнов. Различают группы лимфатических узлов желудка, при этом в одну

группу может собираться лимфа из различных областей желудка, а также из одной группы ЛУ может оттекать по нескольким коллекторам в разных направлениях.

Впервые лимфогенное метастазирование РЖ было описано в схеме Рувьера-Саппеля в 1930 году. Согласно данной схеме имеется 3 отдела желудка (правая верхняя треть, левая верхняя треть и нижняя треть) и 3 пути лимфогенного метастазирования (1 – ЛУ по ходу ветвей левой желудочной артерии; 2 – ЛУ по ходу селезеночной артерии; 3 – ЛУ по ходу ветвей общей печеночной артерии). Уже тогда авторы говорили о том, что поражение ЛУ является поэтапным: сначала поражаются ближайшие регионарные ЛУ, затем ЛУ вдоль ветвей чревного ствола, третьими парааортальные ЛУ и грудной проток. Следует отметить, что по сегодняшним представлениям эта схема довольно условна и даже примитивна.

Более подробное описание путей лимфооттока желудка разработал У.Т. Такулов в 1962. В его работе отражены 3 бассейна и 6 лимфооттоков (по 2 в каждом бассейне), были уточнены коллекторы, их локализация, и в результате удалось построить более совершенную схему лимфооттока [10].

А.В. Мельников (1960) разработал наиболее известную на сегодняшний день схему метастазирования РЖ, близкую к описанной выше структуре коллекторов лимфооттока. Согласно А.В. Мельникову весь лимфоотток от желудка и пути лимфогенного метастазирования следует разделить на 4 бассейна. В каждом бассейне лимфооттока имеется 4 этапа. Каждый этап – это барьер лимфогенного метастазирования. 1-й бассейн – нижняя треть желудка со стороны большой кривизны, 2-й бассейн – нижняя треть и часть средней трети со стороны малой кривизны, 3-й – верхняя и часть средней трети желудка со стороны малой кривизны, левая часть дна желудка и абдоминальный сегмент пищевода, 4-й – верхняя треть желудка со стороны большой кривизны [4].

Несмотря на то, что А.В. Мельников построил довольно совершенную схему лимфооттока желудка, им было констатировано, что в ряде случаев метастазы появляются в ЛУ тех коллекторов, которые в норме не дренируют данную часть желудка. Поэтому он и многие другие исследователи пришли к выводу о том, что об автономности лимфооттока от тех или иных зон желудка не может быть речи,

так как имеет место большое число анастомозов между лимфатическими сосудами различных зон.

Поскольку у желудка зон лимфооттока нет, было сформулировано, что подразделение на коллекторы является условным. Эта точка зрения стала общепринятой с 1970-х гг. В то же время, стали определять только треть (верхнюю, среднюю и нижнюю) желудка и только группы лимфоузлов без коллекторов и этапов поражения.

Наиболее удачной с практической точки зрения оказалась классификация Японской ассоциации по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association).

В настоящее время обозначение групп лимфатических узлов по номерам принято большинством хирургов-онкологов и рекомендовано международным сообществом для классификации объемов лимфаденэктомии при РЖ.

Выделяют 12 групп регионарных лимфатических узлов желудка (рисунок 1).

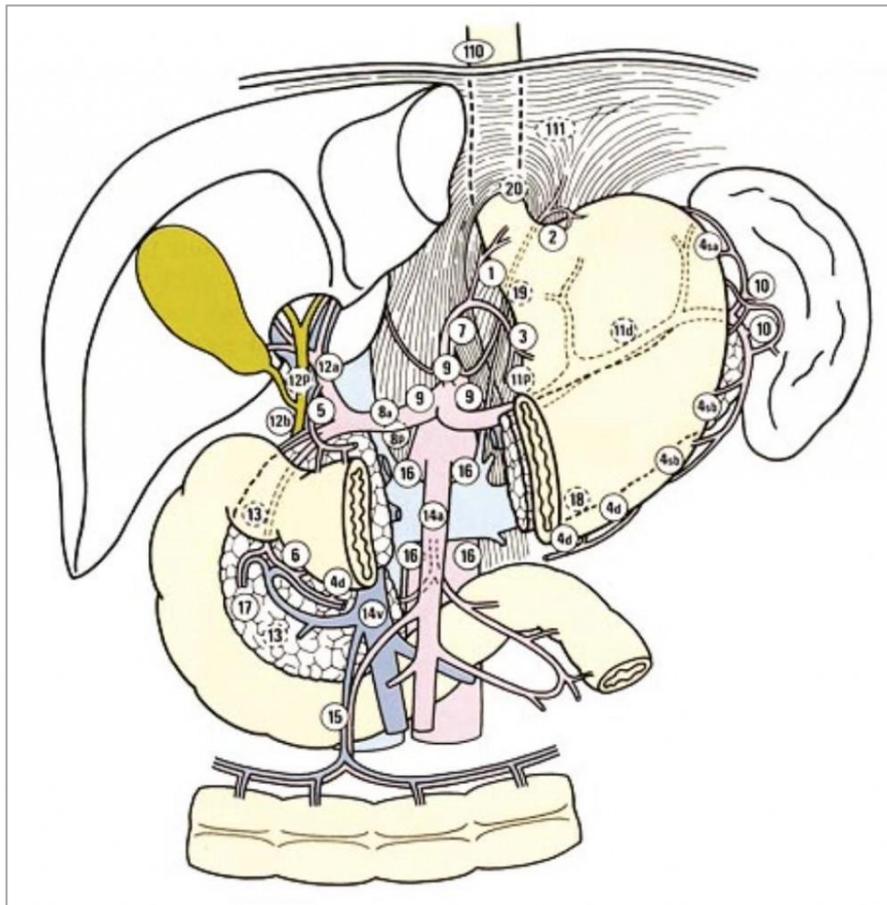


Рисунок 1 – Группы регионарных ЛУ желудка

В японской классификации РЖ распределен по трем частям и окружностям желудка в поперечном сечении – верхняя, средняя и нижняя. Эта классификация просто делит желудок на три равные части, хотя эти части не отражают анатомической специфики. Однако, принадлежность той или иной группы лимфатических узлов к 1, 2 или 3 этапу лимфооттока может меняться в зависимости от локализации опухоли в желудке (таблица 2).

Таблица 2 – Принадлежность регионарных ЛУ желудка к 1, 2 или 3 этапу лимфооттока в зависимости от локализации опухоли

Группы ЛУ	Локализация опухоли					
	UML	L, LD	LM, M, ML	MU, UM	U	E
№ 1 – правые паракардиальные	1	2	1	1	1	–
№ 2 – левые паракардиальные	1	M*	3	1	1	–
№ 3 – малой кривизны	1	1	1	1	1	–
№ 4sa – коротких желудочных сосудов	1	M	3	1	1	–
№ 4sb – левые желудочно-сальниковые	1	3	1	1	1	–
№ 4d – правые желудочно-сальниковые	1	1	1	1	2	–
№ 5 – надпривратниковые	1	1	1	1	3	–
№ 6 – подпривратниковые	1	1	1	1	3	–
№ 7 – левой желудочной артерии	2	2	2	2	2	–
№ 8a – общей печеночной артерии (передневерхние)	2	2	2	2	2	–
№ 8p – общей печеночной артерии (задние)	3	3	3	3	3	–
№ 9 – чревного ствола	2	2	2	2	2	–
№ 10 – ворот селезенки	2	M	3	1	1	–

Продолжение таблицы 2

Группы ЛУ	Локализация опухоли					
	UML	L, LD	LM, M, ML	MU, UM	U	E
№ 11p – проксимального отдела селезеночной артерии	2	2	2	2	2	–
№ 11d – дистального отдела селезеночной артерии	2	М	3	2	2	–
№ 12a – левые гепатодуоденальные	2	2	2	2	3	–
№ 12b, p – задние гепатодуоденальные	3	3	3	3	3	–
№ 13 – ретропанкреатические	3	3	3	М	М	–
№ 14v – по ходу верхней брыжеечной вены	2	2	3	3	М	–
№ 14a – по ходу верхней брыжеечной артерии	М	М	М	М	М	–
№ 15 – средние ободочные	М	М	М	М	М	–
№ 16a1 – аортального отверстия диафрагмы	М	М	М	М	М	–
№ 16a2, b1 – средние парааортальные	3	3	3	3	3	–
№ 16b2 – нижние парааортальные	М	М	М	М	М	–
№ 17 – передние панкреатические	М	М	М	М	М	–
№ 18 – нижние панкреатические	М	М	М	М	М	–
№ 19 – поддиафрагмальные	3	М	М	3	3	2
№ 20 – пищеводного отверстия диафрагмы	3	М	М	3	3	1
№ 110 – нижние параэзофагеальные	М	М	М	М	М	3
№ 111 – наддиафрагмальные	М	М	М	М	М	3
№ 112 – задние медиастинальные	М	М	М	М	М	3

Примечание: U – верхняя треть желудка; M – средняя треть желудка; L – нижняя треть желудка; D – переход на ДПК; E – распространение на пищевод; М* –

поражение ЛУ классифицируется как отдаленные метастазы.

Особый интерес представляет исследование S. Kinami, в которое было включено 336 пациентов с РЖ T1-T2. Целью исследования стало изучение лимфатических коллекторов желудка с помощью навигационной хирургии. Для картирования ЛУ использовался метод с красителем либо двойной метод. 146 пациентам была выполнена стандартная гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 или D3, а остальным 190 – функционально-сохраняющая резекция желудка с лимфодиссекцией D0 или D1. Изучив направления лимфооттока в зависимости от локализации опухоли и метастатических ЛУ, исследователи пришли к выводу, что лимфатический коллектор желудка можно разделить на 5 направлений, соответствующих основным артериям желудка: бассейн левой желудочной артерии (ЛЖА), бассейн правой желудочной артерии (ПЖА), бассейн правой желудочно-сальниковой артерии (ПЖСА), бассейн левой желудочно-сальниковой артерии (ЛЖСА) и бассейн задней желудочной артерии (ЗЖА). А вот соотношение между группами и бассейнами лимфатических узлов было следующим: бассейн ЛЖА состоял из групп 1, 7 и левых двух третей группы 3 (компонент группы 3 вдоль левой желудочной артерии); ПЖА – группы 5, 8a и правая треть группы 3 (компонент группы 3 вдоль правой желудочной артерии); ПЖСА группы 4d и 6; ЛЖСА группы 4sa и 4sb [97].

В заключении следует отметить, что несмотря на наличие определенных закономерностей лимфооттока из разных анатомических областей желудка, лимфогенное метастазирование при РЖ может происходить в различных направлениях. Данный факт в первую очередь связан с тем, что лимфатическое русло желудка представляет собой единую сеть лимфатических протоков без четких границ и клапанов, а сам ток лимфы носит произвольный характер. Таким образом, невозможно точно предположить локализацию метастатического ЛУ без дополнительных специальных методов. Именно поэтому возникла необходимость разработки метода для интраоперационного изучения и визуализации лимфооттока непосредственно от первичной опухоли желудка.

1.3 Концепция навигационной хирургии при раке желудка

1.3.1 История и прикладные аспекты биопсии сигнальных лимфатических узлов

В связи с вышесказанным представляется актуальной и востребованной методика биопсии СЛУ, впервые предложенная Ernest A. Gould et al. в 1960 году применительно к раку околоушной слюнной железы [86]. Сигнальным (сторожевым) считается первый узел из группы регионарных ЛУ, расположенный на пути лимфогенного распространения опухоли. Теоретически этот ЛУ должен оказаться первым метастатически пораженным ЛУ. В 1992 году D. Morton et al. сообщили об 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 были у 38 (20%) пациентов, тогда как метастазы 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 ЛУ и позволило бы избежать напрасную лимфаденэктомию у 80% больных ранней меланомой кожи [122].

В серии дальнейших исследований было показано, что биопсия 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. R. Tunner et al. доказали, что вероятность метастазов в регионарных ЛУ при условии отсутствия таковых в СЛУ при РМЖ составляет менее 0,1%.

Первые исследования, посвященные определению СЛУ при РЖ, были проведены в Японии сравнительно недавно, в начале 2000-х годов. Было продемонстрировано, 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 ЛУ, по данным авторов, составила 90%, специфичность – 100%, а частота ложноотрицательных результатов – менее 1% [20].

1.3.2 Методика биопсии сигнальных лимфатических узлов

1.3.2.1 Средства, для картирования сигнальных лимфатических узлов

В первую очередь, для выявления СЛУ требуется подходящий индикатор. Красители и радиоизотопы представляют собой две категории наиболее часто используемых индикаторов, каждый из которых имеет как преимущества, так и недостатки в отношении выявления СЛУ при РЖ. В радиоизотопном методе в качестве индикатора обычно применяют ^{99m}Tc -фитат, коллоид ^{99m}Tc -олово, коллоид ^{99m}Tc -сера и ^{99m}Tc коллоид сурьмы-серы [119, 121]. Поскольку период полураспада ^{99m}Tc составляет примерно 6 часов, а радиоизотоп мигрирует в СЛУ в течение 2 часов и остается там более чем на 20 часов, радиоизотопный индикатор с ^{99m}Tc обычно вводится накануне операции путем эндоскопической инъекции радиофармпрепарата, а для выявления радиоактивности ЛУ во время операции используется детектор гамма-излучения [121]. 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. Таким образом, преимуществами радиоизотопных индикаторов являются объективная измеримая интенсивность «свечения» и обнаружение СЛУ в глубине жировой клетчатки, а также относительно длительное время удержания радиоизотопа в ЛУ. Тем не менее, их применение ограничено из-за высокой стоимости, необходимости соблюдения режима радиационной безопасности и сложности приборов для обнаружения. Кроме того, радиоактивный коллоид проявляет эффект просвечивания при обнаружении «горячих» узлов, тем самым влияя на обнаружение СЛУ вокруг опухоли.

В качестве принципиально другой группы индикаторных средств, как уже было сказано ранее, используются красители, а именно индоцианин зеленый (indocyanine green, ICG, ИЦЗ), патентованный синий (ПС) и изосульфидный синий (ИС) [119, 121]. Некоторые исследователи все еще используют для идентификации СЛУ при раннем и распространенном РЖ классический краситель метиленовый синий [109]. По сравнению с радиоизотопами красители обладают хорошей видимостью, безопасны и экономически выгодны. Кроме того, возможность выявления как лимфатических сосудов, так и ЛУ позволяет точно визуализировать картину лимфатического дренажа от первичной опухоли желудка. Тем не менее, метод с использованием красителей обладает низкой эффективностью у пациентов с ожирением. Плотная жировая ткань снижает частоту обнаружения СЛУ, что может привести к высокой частоте ложноотрицательных результатов [129]. Более того, ИЦЗ хуже распознается невооруженным глазом по сравнению с синими красителями [14].

Преимущества красителя являются одновременно и его недостатками. Так, с одной стороны, имеется возможность непосредственно во время операции (в режиме реального времени) наблюдать распространение краски от опухоли по лимфатическому протоку к СЛУ (классическая триада “опухоль-проток-узел”). 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 флюоресценция не только СЛУ, но и всего регионарного лимфоколлектора, а также печени и желчного пузыря.

Что касается достоверности, R. Cardoso et al. представили систематический обзор, в котором проводилась оценка точности биопсии СЛУ при РЖ, показавший, что частота обнаружения, чувствительность и точность для метода с красителем и с применением радиоизотопов были схожими (91,5-100% в сравнении с 84,4-98,5%, 40,0-100% в сравнении с 50,0-100% и 72,0-100% в сравнении с 71,4-100% соответственно). Частота ложноотрицательных результатов для метода с красителем составил 34,7%, в то время как частота ложноотрицательных результатов для радиоизотопного метода составил 18,5%. Частота детекции, чувствительность и точность для двойного метода (краситель плюс радиоизотоп) составляли 54,8-98,5%, 66,7-100%, 90,0-100% соответственно [133]. Кроме того, использование двойного метода контрастирования для выявления СЛУ может привести к значительному снижению частоты ложноотрицательных результатов (13%), чем у любого из этих методов по отдельности [133]. В метаанализе, который включал 2 128 пациентов, также было показано, что диагностическая ценность методов с красителями и с радиоактивными изотопами была одинаковой [39]. При рассмотрении типа используемых индикаторов, для красителя, используемого отдельно, совокупная частота выявления, чувствительность, точность и частота ложноотрицательных результатов составили 92,1%, 72,7%, 90,1% и 27,3% соответственно, в то время как для радиоактивного изотопа, используемого отдельно, эти показатели составили 92,1%, 76,4%, 90,8% и 23,6% соответственно.

В настоящее время ни метод с красителем, ни метод с радиоактивным изотопом сами по себе не представляются достаточно точными. Таким образом, комбинированный метод считается наиболее надежным для выявления СЛУ у пациентов с ранним РЖ и используется в соответствующих рандомизированных

контролируемых исследованиях [111]. Недавно Н. Ling et al. представили систематический обзор, в котором оценивалась диагностическая эффективность биопсии СЛУ с двойным контрастированием при раннем РЖ. Результаты их метаанализа, включавшего 1 663 пациента, показали, что суммарная частота выявления сигнальных ЛУ и чувствительность составили 97% и 89% соответственно [46].

1.3.2.2 Методика введения препарата

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. Кроме того, подслизистое введение красящего вещества с физиологической 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 красителя [28]. Преимуществом субсерозной инъекции является техническая простота (используется инсулиновый шприц) и отсутствие необходимости дорогостоящего интраоперационного эндоскопического исследования.

1.3.2.3 Методы визуализации

Очевидно, что синие красители, такие как патентованный синий и изосульфидный синий, лучше видны на фоне желтой жировой клетчатки, чем ИЦЗ при осмотре в белом спектре света. Вероятнее всего, именно поэтому до недавнего времени отдавали предпочтение синим красителям.

Чтобы преодолеть данный недостаток красителей, исследователи попытались использовать новые методы визуализации, в том числе инфракрасную и флюоресцентную визуализацию, чтобы улучшить частоту обнаружения СЛУ и чувствительность биопсии СЛУ с использованием ИЦЗ.

Для ИЦЗ максимальная длина поглощаемой волны составляет 805 нм, а максимальная длина волны, испускаемой при флюоресценции после поглощения излучения, составляет 830 нм. Однако по сравнению с отраженным светом интенсивность флюоресценции крайне мала. Система флюоресценции отфильтровывает отраженный свет, а затем принимает свет с максимальной длиной волны флюоресценции [107]. Такое излучение может проникать в жировую ткань на глубину от 3 до 5 мм [91]. В 2006 году Soltesz et al. впервые использовали флюоресцентную визуализацию в ближнем инфракрасном диапазоне (near infrared fluorescence imaging, NIFI) для обнаружения сигнальных лимфатических узлов желудочно-кишечного тракта при моделировании на животных [106]. После этого Kusano et al. выполнили определение локализации СЛУ под контролем флюоресценции ИЦЗ у пациентов с РЖ, но данная методика выявления СЛУ требовала затемнения. В 2004 году Nimura et al. впервые применили инфракрасную электронную эндоскопию (Infrared ray electronic endoscopy, IREE) с ИЦЗ для обнаружения СЛУ при РЖ, показав высокую частоту обнаружения и чувствительность [57]. В это исследование были включены 84 пациента с РЖ cT1-2N0, у 11 из которых были подтверждены метастазы в ЛУ. У всех пациентов метастазы в ЛУ оказалось возможно выявить с помощью инфракрасной электронной эндоскопии с ИЦЗ, но у 4 из них выявить такие

метастазы с применением только ИЦЗ не удалось. Kelder et al. использовали инфракрасную электронную эндоскопию с ИЦЗ для поиска СЛУ в ходе операции у 212 пациентов с РЖ. Полученные результаты показали, что частота обнаружения СЛУ составила 99,5%, а чувствительность – 97%, что значительно лучше, чем при применении только ИЦЗ [114].

Поэтому, чтобы получить изображения высокой четкости при обычном белом свете, исследователи разработали новые типы систем флюоресцентной визуализации, такие как система D-light P, Hyper Eye Medical System и система эндоскопической флюоресцентной визуализации PINPOINT [25, 84, 85]. Во многих клинических исследованиях была показана безопасность и высокая точность флюоресцентной визуализации с частотой обнаружения СЛУ от 90,9% до 100% и чувствительностью от 90,1% до 100% [112, 113].

Skubleny et al. представили систематический обзор, в котором была проведена оценка диагностической ценности биопсии СЛУ с применением ИЦЗ и инфракрасной или флюоресцентной визуализации при РЖ. Совокупная частота выявления, чувствительность и точность биопсии СЛУ с использованием ИЦЗ и IREE/NIFI составили 99%, 87% и 98,3% соответственно. При дальнейшем анализе было установлено, что частота обнаружения и чувствительность при применении инфракрасной интраоперационной эндоскопии более высокие, чем флюоресцентная визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне [37]. В другом систематическом обзоре, где проводилось сравнение инфракрасной и флюоресцентной визуализации по данным, полученным в результате лечения 971 пациента, также было установлено, что инфракрасная визуализация более чувствительна, чем флюоресцентная (98% в сравнении с 70%) [38].

1.3.2.4 Методы удаления сигнальных лимфатических узлов

На сегодняшний день существует два способа биопсии СЛУ – удаление только окрашенного и/или «горячего» лимфатического узла (pick-up метод)

и удаление лимфатического коллектора (рисунок 2). Следует обратить внимание, что лимфатические коллекторы не тождественны группам ЛУ согласно Японской классификации. Как говорилось ранее, выделяют 5 лимфатических бассейнов вдоль основных артерий желудка, а именно: бассейн левой желудочной артерии состоит из 1, 7 и левых двух третей 3 группы ЛУ; бассейн правой желудочной артерии состоит из 5, 8a и правой трети 3 группы ЛУ; бассейн правой желудочно-сальниковой артерии состоит из 4d и 6 групп ЛУ; бассейн левой желудочно-сальниковой артерии состоит из 4sa и 4sb групп ЛУ; бассейн задней желудочной артерии состоит из 11p группы ЛУ [97]. ЛУ 2 группы не были включены ни в один бассейн и должны рассматриваться отдельно из-за разнонаправленности лимфооттока из области левой желудочной артерии, близкого расположения ЛУ 19 группы и задней желудочной артерии [73].

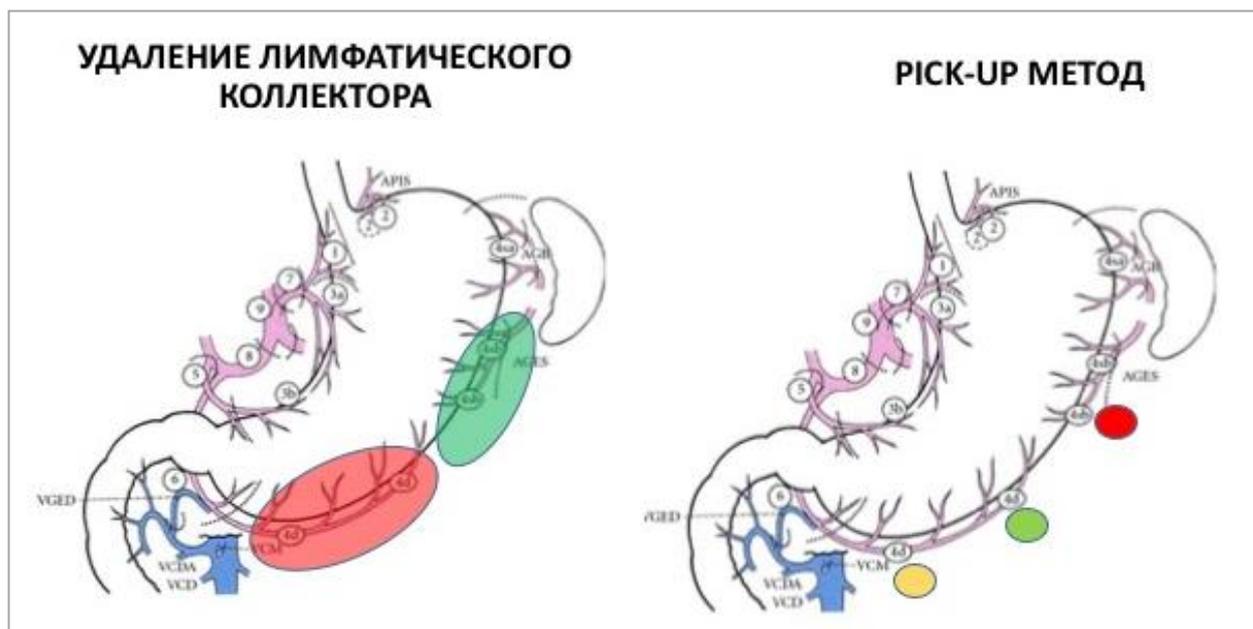


Рисунок 2 – Способы биопсии СЛУ

Pick-up метод, в основном, используется в хирургии меланомы кожи 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 лимфооттока желудка, этот метод представляется наиболее перспективным в свете биопсии СЛУ при РЖ.

Приблизительно в половине случаев помимо метастазов в окрашенных/«горячих» ЛУ имеются метастазы и в неокрашенных/«холодных» лимфатических узлах. Таким образом, диссекция всего лимфатического коллектора увеличивает шансы на «поимку» метастатического лимфатического узла. В исследовании W. Kelder et al. (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 [114].

1.3.2.5 Патоморфологическое исследование

Ненадежность интраоперационных методов патоморфологической диагностики является значимой причиной ложноположительных случаев. Чтобы определить, есть ли метастатическое поражение СЛУ, необходимо иметь точный и быстрый метод интраоперационной диагностики. В большинстве ранее проведенных исследований оценка СЛУ проводилась интраоперационно по замороженным срезам с окрашиванием гематоксилином с эозином, но даже при оптимальных условиях чувствительность составляла всего лишь около 85%, при этом 15-20% метастазов не могли быть диагностированы интраоперационно, а частота ложноотрицательных результатов составляла от 11,1% до 53,8% [90]. Многоцентровое проспективное исследование JCOG0302, проведенное в Японии, также было прекращено из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов и дальнейший анализ показал, что одной из основных причин явилась низкая достоверность интраоперационных замороженных срезов, выполненных в одной плоскости [54]. Таким образом, для повышения чувствительности интраоперационной диагностики и снижения частоты ложноотрицательных результатов использовались многоэтапные срезы [21], иммуногистохимия [35],

полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [43, 82, 125] и одноэтапный анализ амплификации нуклеиновых кислот (ОАНК) [83, 94]. Частота пациентов с положительными СЛУ при серийных срезах и методах ИГХ увеличивается до 7,9-12,6% или даже до 40% при использовании методов с ОТ-ПЦР [90]. 7-я классификация TNM определяет микрометастазы как метастатические поражения размером от 0,2 до 2 мм, а изолированные опухолевые клетки представляют собой одиночные или небольшие скопления опухолевых клеток, не превышающие 0,2 мм в наибольшем диаметре. Тем не менее, влияние микрометастазов на прогноз РЖ остается спорным [26].

В большинстве исследований сообщается, что наличие микрометастазов в ЛУ связано с худшим прогнозом [87]. С другой стороны, применение этих расширенных патоморфологических исследований может увеличить количество ложноположительных результатов и, таким образом, увеличить количество ненужных резекций желудка. Однако, Huang et al. в своем исследовании продемонстрировали, что скрытые метастазы в ЛУ коррелируют с плохим прогнозом и этим пациентам необходима лимфодиссекция в объеме D2 [124]. Таким образом, очевидна необходимость дальнейших исследований влияния микрометастазов и изолированных опухолевых клеток на течение РЖ.

1.3.3 «Прыгающие» метастазы

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» метастазы). Нам известно из ставшего уже классическим исследовании Maruyama et al., что частота прыгающих метастазов среди пациентов с резектабельным распространенным РЖ составляет около 11% [77]. Что касается раннего РЖ, то исследования, посвященные «прыгающим» метастазам, появились лишь в последние десятилетия. В 2009 году была 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 были 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. Тем не менее, в заключении авторы рекомендуют рассечение желудочно-ободочной связки и ревизию супрапанкреатической области при отсутствии свечения перигастральных ЛУ [110].

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 3 267 пациентов с РЖ, подвергшихся D2 гастрэктомии, была выделена группа больных, у которых имелся солитарный метастаз в регионарном ЛУ (n=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%) [117].

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).

1.3.4 Эффективность и точность биопсии сигнальных лимфатических узлов при раннем раке желудка

Характер лимфатического оттока желудка сложен и обнаружение СЛУ при РЖ остается спорным. Многие одноцентровые исследования показали, что частота обнаружения, чувствительность и точность метода картирования СЛУ при РЖ составляли 55-100%, 40-100% и 70-100% соответственно. Для РЖ на ранних стадиях частота выявления и точность биопсии СЛУ составляли 90-100% и 85-100% соответственно, что сопоставимо с результатами при меланоме кожи и РМЖ. Однако, скорость лимфогенного метастазирования при РЖ на ранних стадиях относительно низкая, что может повысить точность метода. В 2002 году Wang et al. опубликовали метаанализ диагностической ценности биопсии СЛУ при РЖ [39]. Результаты показали, что частота выявления СЛУ, чувствительность и точность прогнозирования метастазирования в ЛУ на основе статуса СЛУ составили 93,7%, 90,2% и 92,0% соответственно. Кроме того, при анализе

подгрупп было выявлено, что частота обнаружения и чувствительность были выше у пациентов с ранними стадиями Т, а также в подгруппах, в которых при картировании СЛУ применялись двойные методы контрастирования, инъекция в подслизистый слой и иммуногистохимическое исследование операционного материала. С другой стороны, результаты метаанализа возможности биопсии СЛУ, проведенного Ryu et al., показали, что частота обнаружения составила 97,5%, а чувствительность – 87,7%. При дальнейшем исследовании было выявлено, что точность метода биопсии СЛУ зависела от частоты обнаружения ЛУ, в связи с чем было рекомендовано брать не менее 4 ЛУ или использовать метод диссекции бассейна СЛУ [61].

Проводилось несколько многоцентровых проспективных исследований по выявлению метастазов РЖ в СЛУ. В 2004 году Японская клиническая онкологическая группа провела многоцентровые проспективные исследования (JCOG0302) с целью оценки осуществимости и точности биопсии СЛУ при РЖ Т1. В исследование осуществлялся набор пациентов без показаний к эндоскопической резекции, которым выполняли биопсию СЛУ с использованием ИЦЗ и определяли статус СЛУ по интраоперационным замороженным срезам с окрашиванием гематоксилином и эозином. Это исследование было приостановлено из-за высокого уровня ложноотрицательных результатов (46,4%), что в основном было связано с ненадежностью оценки интраоперационных замороженных срезов, изготовленных в одной плоскости, а также недостаточной кривой обучения [54].

Kitagawa et al. провели еще одно проспективное многоцентровое исследование биопсии СЛУ при РЖ, в котором приняли участие 397 пациентов с аденокарциномами желудка сТ1-2 с наибольшим диаметром опухоли <4 см. Исследование продемонстрировало, что метод двойного контрастирования для биопсии СЛУ был безопасным и эффективным при поверхностном РЖ с небольшим диаметром опухоли [111]. В 12 стационарах, участвовавших в этом многоцентровом проспективном исследовании, уже был опыт (более 30 пациентов в каждом) картирования СЛУ при РЖ с использованием метода

двойного контрастирования (коллоид олова с радиоактивной меткой и изосульфано́вый синий). Полученные результаты показали, что частота обнаружения СЛУ, чувствительность, частота ложноотрицательных результатов и точность определения метастазирования на основе оценки СЛУ составляли 97,5% (387/397), 93% (53/57), 7% (4/57) и 99% (383/387) соответственно. Более того, частота ложноотрицательных результатов была значительно выше при опухолях сT2, чем при опухолях сT1, а в трех из четырех случаев ложноотрицательных результатов метастазы в ЛУ, выявленные при патоморфологическом исследовании, были только в бассейне СЛУ, что еще раз указывает на преимущества диссекции сигнального лимфатического бассейна [111].

Если предположить, что концепция СЛУ применима для РЖ, то обнаружение СЛУ может с высокой долей вероятности говорить о наличии или отсутствии метастазов в регионарных ЛУ. Навигационная хирургия (sentinel node navigation surgery, SNNS) заключается в определении метастатического поражения регионарных ЛУ на основе данных биопсии СЛУ. Если метастазы в СЛУ не выявляются, может не потребоваться гастрэктомия (ГЭ) или дистальная субтотальная резекция желудка (ДСРЖ) с лимфодиссекцией в объеме D2. Навигационная хирургия дает больше возможностей для индивидуального лечения и малоинвазивной хирургии. Однако, еще предстоит доказать, применима ли концепция сигнального ЛУ для РЖ.

Соответствующие исследования также показали относительно оптимистичные перспективы. Takeuchi et al. провели поиск СЛУ и лапароскопически ассистированную проксимальную резекцию желудка у 37 пациентов с РЖ сT1N0 и результаты показали, что чувствительность в прогнозировании метастатического поражения ЛУ, включая изолированные опухолевые клетки, а также диагностическая точность, основанная на статусе СЛУ, составили 100% (3/3) и 100 % (37/37) соответственно. Ни у одного пациента не было рецидива в течение периода наблюдения с медианой 26 месяцев [70]. Тем не менее, показатели интраоперационной патоморфологической диагностики оставались неудовлетворительными. Одноцентровое клиническое исследование,

проведенное Park et al., включало 100 пациентов с раком желудка cT1N0. Всем пациентам была выполнена биопсия СЛУ с использованием двойного контрастирования, методом диссекции бассейна СЛУ, интраоперационного быстрого иммуногистохимического окрашивания, а пациентам с негативными СЛУ была проведена лапароскопическая органосохраняющая резекция желудка или ЭДПС. Результаты исследования показали, что частота выявления СЛУ и частота ложноотрицательных результатов составляли 99,0% и 2,24%, а 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость составляли 96,0% и 98,0% соответственно [75]. Кроме того, все рецидивы возникали в группе с негативными СЛУ. Эти результаты указывают на то, что поиск СЛУ в ходе лапароскопической операции может быть безопасным с онкологической точки зрения при раннем РЖ, однако ограниченные резекции желудка следует выполнять с осторожностью, чтобы предотвратить местный рецидив в случаях негативных СЛУ.

В Южной Корее в настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (SENORITA), в котором оценивается онкологическая безопасность органосохраняющей операции с биопсией СЛУ со стандартной операцией. Оно является первым многоцентровым рандомизированным клиническим исследованием по биопсии СЛУ при раннем РЖ [21]. В исследование включено 580 пациентов с верифицированной опухолью желудка клинической стадии T1N0M0, диаметром не более 3 см. Пациентам, распределенным в исследуемую группу, выполнялась биопсия СЛУ с применением двойного метода контрастирования (человеческого сывороточного альбумина с радиоактивной меткой и ИЦЗ), диссекции бассейна СЛУ и интраоперационного патоморфологического исследования замороженных срезов с окрашиванием гематоксилином и эозином. После этого, в зависимости от статуса СЛУ, СЛУ-позитивным пациентам была выполнена стандартная операция, а СЛУ-негативным пациентам была выполнена лапароскопическая органосохраняющая операция. Первичной конечной точкой исследования является трехлетняя безрецидивная выживаемость, результаты которой в настоящее время еще не опубликованы. Хотя непосредственные результаты

исследования показали безопасность и точность лапароскопической биопсии СЛУ методом диссекции бассейна СЛУ все еще остаются практические трудности в применении данного метода [104]. Так, при локализации первичной опухоли на малой кривизне желудка, из-за сложного лимфооттока и ветвистой сети сосудистых структур, биопсия СЛУ и выполнение органосохраняющей операции технически сложнее, чем при опухолях, расположенных на большой кривизне. Индикаторные вещества иногда диффузно и быстро распространяются во ЛУ второго порядка, вызывая проблемы в определении точной локализации бассейна СЛУ.

Теоретически, ЭДПС, выполненная в объеме R0 при отсутствии метастазов в СЛУ, является радикальным вмешательством для пациентов с ранним РЖ. Таким образом, показания к ЭДПС могут быть расширены. Однако, для ее рутинного применения еще предстоит ответить на ряд вопросов и решить некоторые практические сложности, такие как точность интраоперационной патоморфологической диагностики, необходимость полностенной резекции желудка, возможность наличия раковых клеток в афферентных лимфатических сосудах, ведущих к СЛУ.

1.4 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.

Японские стандарты (2014 год) допускают органосохраняющие операции при РЖ только cT1cN0 клинической стадии [65]. Столь скрупулезное

и осторожное отношение к органо- и функционально сохраняющей хирургии обусловлено высокой частотой лимфогенных метастазов при нераннем РЖ. Так, уже при опухолях категории Т2 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 она колеблется в широких пределах (60-80%) и значительно зависит от квалификации специалиста, проводящего исследование.

Концепция биопсии СЛУ как первого ЛУ 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 РМЖ [108]. 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 [78, 110].

В заключение следует отметить, что на сегодняшний день методика биопсии СЛУ при РЖ не рекомендована к широкому клиническому применению и не включена в стандарты лечения РЖ и клинические рекомендации ввиду объективных трудностей, противоречий и отсутствия достаточного количества проспективных рандомизированных исследований.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнение настоящего научного исследования осуществлялось на базе отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. Пациенты были проинформированы о целях и задачах исследования, характере оперативных вмешательств, возможных рисках и вероятных осложнениях. От всех пациентов было получено информированное согласие на диагностические и лечебные процедуры (выписка № 1/66 из протокола заседания № 10 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России от 19.05.2017).

2.1 Общая характеристика исследования

Для проведения исследования и оценки безопасности были сформированы две группы больных. В основную (проспективную) группу вошли пациенты с ранним РЖ, получившие лечение с биопсией СЛУ, в качестве группы сравнения (контрольная ретроспективная группа) – пациенты с аналогичной стадией заболевания, получившие стандартное лечение в объеме ЭДПС либо ДСРЖ/ГЭ с Д1+/Д2 лимфодиссекцией.

2.1.1 Общая характеристика основной группы

Основная группа формировалась на основании проспективного анализа серии последовательных клинических случаев.

Критериями включения в данную группу являлись:

1. Возраст 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 сM1.
2. Физический статус пациента по шкале ASA (Американского общества анестезиологов) III-IV.
3. Наличие показаний к проведению неoadъювантной полихимиотерапии.
4. Наличие абсолютных показаний к удалению опухоли методом ЭДПС (дифференцированные неизъязвленные внутрислизистые опухоли диаметром до 20 мм, клинически диагностированные как опухоли с глубиной инвазии cT1a).
5. Недифференцированные опухоли с изъязвлением.

В период с апреля 2016 года по июль 2019 года в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ по поводу верифицированного нематастатического РЖ было обследовано 379 пациентов. У 250 больных на основании предоперационного обследования диагностирован распространенный РЖ, требовавший проведения неoadъювантной химиотерапии. Из оставшихся 129 пациентов с ранним РЖ были исключены 62 пациента, которым ЭДПС выполнялась по абсолютным показаниям (высокодифференцированные внутрислизистые опухоли диаметром менее 2 см). Таким образом, критериям включения в основную группу соответствовали 67 пациентов с ранним РЖ, которым было возможно выполнение ЭДПС по расширенным показаниям (рисунок 3).



Рисунок 3 – Формирование основной группы пациентов

2.1.2 Характеристика пациентов основной группы

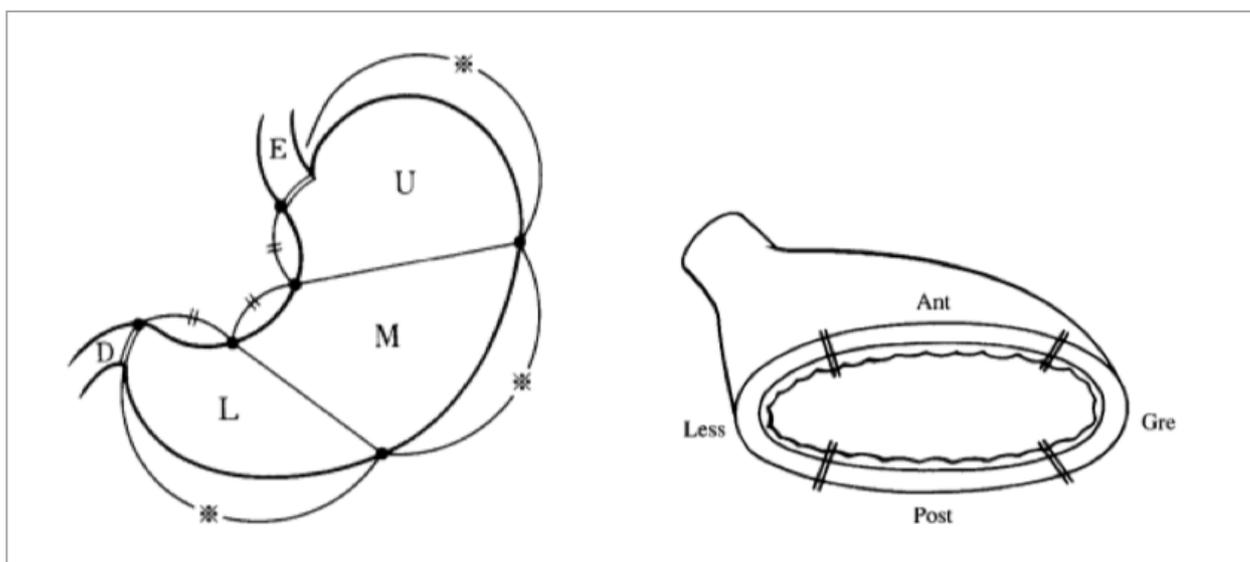
Основная группа больных состояла из 67 пациентов с ранним РЖ, которым выполнялась биопсия СЛУ.

В основную группу больных было включено 38 (56,7%) женщин и 29 (43,3%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $61,1 \pm 15$ лет (от 21 до 89 лет). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 3.

Для определения локализации первичной опухоли желудка использовалась классификация Японской ассоциации рака желудка и данные, полученные при эндоскопическом и рентгеногологическом исследованиях. Следует отметить, что ЭУС и КТ-пневмогастрография в основной (проспективной) группе были выполнены всем пациентам [63] (рисунок 4).

Таблица 3 – Распределение больных основной группы по полу и возрасту согласно возрастной классификации World Health Organization; ВОЗ, WHO, 2016

Пол больных	Число больных	Возраст больных (в годах)			
		18-43	44-59	60-74	75-90
Женщины	38	7	6	16	9
абс. число (%)	(56,7%)	(18,4%)	(15,7%)	(42,1%)	(23,8%)
Мужчины	29	3	9	13	4
абс. число (%)	(43,3%)	(10,4%)	(31,0%)	(44,8%)	(13,8%)
ВСЕ БОЛЬНЫЕ	67	10	15	29	13
абс. число (%)	(100,0%)	(14,9%)	(22,4%)	(43,3%)	(19,4%)



Верхняя (U – upper third), средняя (M – middle third) и нижняя треть (L – lower third),
пищевод (E – esophagus), двенадцатиперстная кишка (D – duodenum),
передняя стенка (Ant – anterior), задняя стенка (Post – posterior),
малая кривизна (Less – lesser curvatures), большая кривизна (Gre – greater curvatures).

Рисунок 4 – Отделы желудка согласно классификации Японской ассоциации рака желудка

По результатам эндоскопического исследования и КТ-пневмогастрографии опухоли располагались в верхней трети желудка у 12 (17,9%) пациентов, в средней трети желудка у 15 (22,4%) пациентов и в нижней трети желудка –

у 40 (59,7%) пациентов. По передней стенке опухоль располагалась у 11 (16,4%) пациентов, по задней стенке у 14 (20,9%) пациентов, по малой кривизне у 17 (25,4%) пациентов и по большой кривизне у 25 (37,3%) пациентов (таблица 4).

Таблица 4 – Локализация первичной опухоли желудка

Локализация опухоли	Передняя стенка	Задняя стенка	Малая кривизна	Большая кривизна	Всего
Верхняя 1/3 желудка	0 (0%)	2 (3,0%)	2 (3,0%)	8 (11,9%)	12 (17,9%)
Средняя 1/3 желудка	4 (6,0%)	1 (1,5%)	2 (3,0%)	8 (11,9%)	15 (22,4%)
Нижняя 1/3 желудка	7 (10,4%)	11 (16,4%)	13 (19,4%)	9 (13,5%)	40 (59,7%)
Всего	11 (16,4%)	14 (20,9%)	17 (25,4%)	25 (37,3%)	67 (100%)

Было проанализировано распределение больных с неизъязвленными опухолями по размеру. Так, неизъязвленные опухоли размером до 20 мм были у 19 (33,9%) пациентов, от 20 до 30 мм у 17 (30,4%) пациентов, от 30 до 50 мм у 15 (26,8%) пациентов и более 50 мм у 5 (8,9%) пациентов.

Опухоль с изъязвлением была диагностирована у 11 (16,4%) пациентов, из них опухоль размером до 20 мм была у трех (27,3%) пациентов, а размером от 20 до 30 мм у 8 (72,7%) пациентов (таблица 5).

Таблица 5 – Размеры изъязвленных и неизъязвленных опухолей желудка

Размер опухоли	До 20 мм	От 20 мм до 30 мм	От 30 мм до 50 мм	Более 50 мм	Всего
Изъязвленные опухоли	3 (27,3%)	8 (72,7 %)	–	–	11 (16,4%)
Неизъязвленные опухоли	19 (33,9%)	17 (30,4%)	15 (26,8%)	5 (8,9%)	56 (86,6%)

Среди изъязвленных опухолей высокодифференцированные аденокарциномы были у трех (27,1%) пациентов, умеренно дифференцированные аденокарциномы у 8 (72,7%) пациентов. Недифференцированные опухоли с изъязвлением, а также опухоли с изъязвлением диаметром более 30 мм в настоящее исследование не включались (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение больных с изъязвленными опухолями основной группы в зависимости от степени дифференцировки и размера опухоли

Степень дифференцировки	Размер опухоли	
	до 20 мм	20-30 мм
Аденокарцинома G1	1 (9,1%)	2 (18,2%)
Аденокарцинома G2	2 (18,2%)	6 (54,5%)

При морфологическом исследовании биоптатов у 50 (74,6%) пациентов верифицированы аденокарциномы: высокодифференцированная аденокарцинома у 24 (35,8%) пациентов, умеренно дифференцированная аденокарцинома у 21 (31,3%) пациентов, низкодифференцированная аденокарцинома у 5 (7,5%) пациентов. У 17 (25,4%) больных был верифицирован перстневидноклеточный рак (таблица 7).

При этом к дифференцированным опухолям были отнесены высоко- и умеренно дифференцированные аденокарциномы и составили 45 (67,2%), низкодифференцированные аденокарциномы и рак из плохо сцепленных клеток, в том числе перстневидноклеточный рак – 22 (32,8%) пациента. Недифференцированные опухоли диаметром более 20 мм в исследование не включались согласно критериям исключения.

Клиническая стадия раннего РЖ выставлялась на основании данных эндоскопического исследования, ЭУС и КТ-пневмогастрографии. В спорных случаях предпочтение при постановке клинического диагноза отдавалось эндоскопическим и ультразвуковым данным, как более информативным при раннем РЖ.

Таблица 7 – Распределение больных основной группы по морфологическому типу и диаметру опухоли

Степень дифференцировки	Размер опухоли				
	до 20 мм	от 20 мм до 30 мм	от 30 мм до 50 мм	более 50 мм	всего
Аденокарцинома G1	–	16 (23,8%)	5 (7,5%)	3 (4,5%)	24 (35,8%)
Аденокарцинома G2	–	9 (13,4%)	10 (14,9%)	2 (3,0%)	21 (31,3%)
Аденокарцинома G3	5 (7,5%)	–	–	–	5 (7,5%)
Перстневидноклеточный рак	17 (25,4%)	–	–	–	17 (25,4%)
Всего	22 (32,8%)	25 (37,3%)	15 (22,4%)	5 (7,5%)	67 (100%)

По результатам предоперационного обследования опухоль T1a была диагностирована у 45 (67,1%) пациентов, T1b у 22 (32,9%) пациентов.

По результатам проведенной ЭУС и КТ ни у одного из пациентов не было подозрения на метастатическое поражение регионарных ЛУ. Ни один из пациентов не получал неoadъювантной терапии.

Из основной группы больных 54 пациентам была выполнена ЭДПС с лапароскопической биопсией СЛУ, 12 пациентам была выполнена ДСРЖ с лимфодиссекцией и одному пациенту была выполнена ГЭ с лимфодиссекцией. Всем пациентам из подгруппы резекционных вмешательств, также была выполнена биопсия СЛУ.

2.1.3 Общая характеристика пациентов контрольной группы

Для оценки безопасности хирургического лечения пациентов с ранним РЖ ретроспективно была сформирована контрольная группа больных. Контрольная группа была сформирована на основании ретроспективного анализа 330 историй

болезней пациентов с РЖ, прооперированных в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ в период с июля 2012 года по июнь 2016 года. Из представленных 330 историй болезни, у 92 пациентов по результатам предоперационного обследования был диагностирован ранний РЖ (сT1N0M0). Из этих 92 пациентов, 26 пациентам ЭДПС выполнялась по абсолютным показаниям (высокодифференцированные внутрислизистые неизъязвленные опухоли диаметром менее 20 мм) и они были исключены из исследования. Таким образом, в контрольную группу вошли 66 пациентов, которым было показано выполнение ЭДПС по расширенным показаниям (рисунок 5). Из них 46 пациентам была выполнена ЭДПС и 20 пациентам было выполнено оперативное вмешательство в объеме ДСРЖ/ГЭ с лимфодиссекцией D1+/D2.



Рисунок 5 – Формирование контрольной группы пациентов

2.1.4 Характеристика пациентов контрольной группы

В контрольную группу больных было включено 20 (30,3%) женщин и 46 (69,7%) мужчины. Средний возраст пациентов составил $66,7 \pm 8,26$ лет (от 46 до 79 лет). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение больных контрольной группы по полу и возрасту согласно возрастной классификации ВОЗ 2016 г.

Пол больных	Число больных	Возраст больных (в годах)			
		21-43	44-59	60-74	75-90
Женщины	20	0	1	12	7
абс. число (%)	(30,3%)	(0%)	(5%)	(60%)	(35%)
Мужчины	46	0	9	30	7
абс. число (%)	(69,7%)	(0%)	(19,6%)	(65,2%)	(15,2%)
ВСЕ БОЛЬНЫЕ	66	0	10	42	14
абс. число (%)	(100,0%)	(0%)	(15,1%)	(63,6%)	(21,3%)

Как и в основной, в контрольной группе большинство опухолей располагалось в нижней трети тела желудка – 37 (56,1%). В верхней трети тела желудка опухоли располагались у 15 (22,7%) пациентов и в средней трети тела желудка у 14 (21,2%) пациентов.

В таблице 9 представлено распределение пациентов контрольной группы в зависимости от диаметра опухоли. Таким образом, опухоли диаметром до 20 мм встретились у 22 (33,3%) пациентов, диаметром от 20 до 30 мм у 18 (27,2%) пациентов, диаметром от 30 до 50 мм у 15 (22,7%) пациентов и опухоли более 50 мм у 11 (16,7%). При этом средний диаметр опухоли составил $25,39 \pm 17,3$ мм, что несколько меньше, чем в исследуемой группе.

По результатам патоморфологического исследования биоптатов опухолей желудка высокодифференцированная аденокарцинома отмечена у 20 (30,3%) пациентов, умереннодифференцированная аденокарцинома – у 24 (36,3%), низкодифференцированная – у 6 больных (9%) пациентов, а перстневидноклеточный рак желудка диагностирован у 16 (24,4%) пациентов.

По данным ЭУС и КТ у 51 (77,3%) были диагностированы внутрислизистые опухоли. Прорастание опухоли в подслизистый слой на предоперационном этапе было диагностировано у 12 (22,7%) пациентов.

Таблица 9 – Распределение больных контрольной группы по морфологическому типу и диаметру опухоли

Степень дифференцировки	Размер опухоли				всего
	до 20 мм	от 20 мм до 30 мм	от 30 мм до 50 мм	более 50 мм	
Аденокацинома G1	–	13 (19,7%)	5 (7,6%)	2 (3,0%)	20 (30,3%)
Аденокацинома G2	–	5 (7,6%)	10 (15,1%)	9 (13,6%)	24 (36,3%)
Аденокацинома G3	6 (9,0%)	–	–	–	6 (9,0%)
Перстневидноклеточный рак	16 (24,4%)	–	–	–	16 (24,4%)
Всего	22 (33,3%)	18 (27,3%)	15 (22,7%)	11 (16,7%)	66 (100%)

Опухоль с изъязвлением была диагностирована у 7 (10,6%) пациентов. Опухоль с изъязвлением диаметром до 20 мм была у 3 (43%) пациентов, у 4 (57%) пациентов опухоль с изъязвлением была диаметром от 20 до 30 мм. Среди них высокодифференцированные аденокарциномы были у 2 (28,6%) пациентов, умеренно дифференцированные аденокарциномы у 5 (71,4%) пациентов (таблица 10).

Таблица 10 – Распределение больных с изъязвленными опухолями контрольной группы в зависимости от степени дифференцировки и размера опухоли

Степень дифференцировки	Размер опухоли	
	до 20 мм	20-30 мм
Аденокарцинома G1	0	2 (28,6%)
Аденокарцинома G2	3 (42,8%)	2 (28,6%)

В контрольной группе 46 пациентам была выполнена эндоскопическая диссекция в подслизистом слое, 13 пациентам – дистальная субтотальная

резекция желудка с лимфодиссекцией D1+D2 и 7 пациентам – гастрэктомия с лимфодиссекцией D1+D2.

Группы сопоставимы по морфологическому типу, диаметру и глубине инвазии опухоли, а также по ее локализации и наличию изъязвления (таблица 11).

Таблица 11 – 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%)

Продолжение таблицы 11

Характеристика	Основная группа (n=67)	Контрольная группа (n=66)
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%)

2.2 Инструментальные методы обследования

2.2.1 Обследование

До начала лечения все больные получили стандартный и общепринятый объем обследований. Проводился анализ представленной медицинской документации, результатов лучевых, эндоскопических и патоморфологических методов диагностики. Анализировалась медицинская документация, проводился подробный опрос пациента с внесением информации в амбулаторную карту и базу 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 $p < 0,05$.

Одними из основных методов исследования 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.

По результатам обследования выставлялась клиническая стадия опухолевого процесса. К регионарным ЛУ согласно классификации UICC/TNM относятся перигастральные ЛУ, ЛУ вдоль левой желудочной, общей печеночной, селезеночной артерий, а также ЛУ гепатодуоденальной связки и чревного ствола.

В сомнительных и спорных случаях, при расхождении данных эндоскопических методов исследования и КТ, для определения категории Т основным методом являлась эндоскопическая ультрасонография, а для определения категории N – компьютерная томография.

2.2.2 Эндоскопическое исследование

Эндоскопические исследования проводились согласно методике, принятой в ФБГУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова». Для визуальной оценки распространения опухоли использовался комплекс эндоскопических исследований с применением видеосистемы Olympus EVIS EXERA III (Olympus Medical Systems Co., Tokyo, Japan), гастроскопа Olympus GIF-N180J с высокой разрешающей способностью и дополнительным каналом для подачи воды. Все эндоскопические исследования выполнялись в положении пациента лежа на левом боку. В первую очередь выполнялся осмотр слизистой оболочки желудка и

отмывание ее от слизи. Сначала осматривались верхние отделы желудка, обращая пристальное внимание на кардиоэзофагеальный переход. Далее производили осмотр тела и антрального отдела желудка. Помимо осмотра слизистой оболочки на предмет наличия образований, также оценивался ее цвет и регулярность сосудистого рисунка. Кроме того, изучалась перистальтика всех стенок желудка, ее симметричность и эластичность стенок желудка при раздувании воздухом. В заключении визуального осмотра оценивался угол желудка, малая кривизна и дно желудка в инверсном положении эндоскопа (рисунок 6).

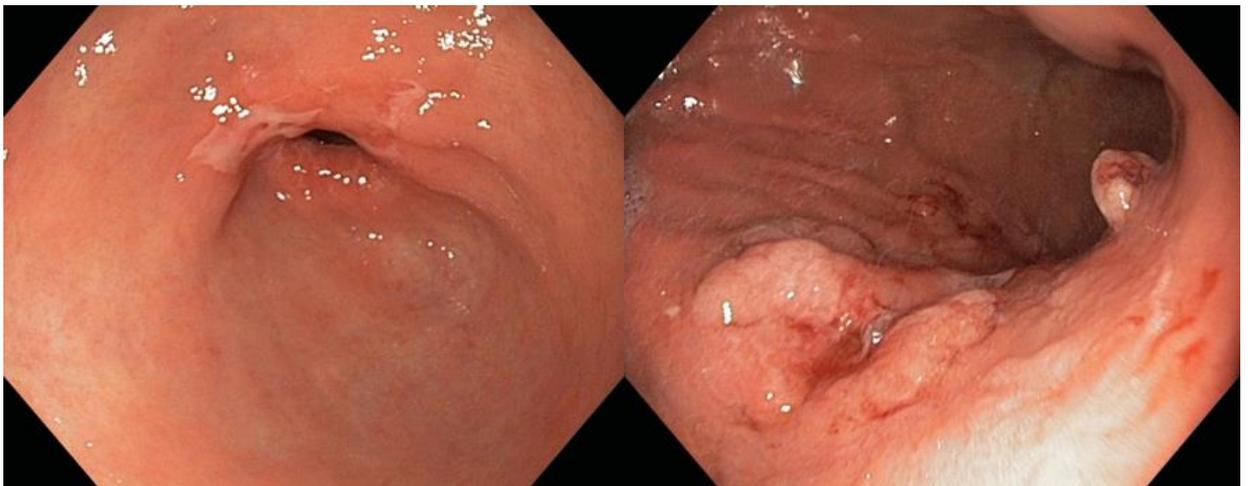


Рисунок 6 – Эндоскопическая картина раннего рака желудка

После осмотра опухоли в белом спектре света проводился осмотр в узкоспектральном режиме (NBI) для детальной визуализации сосудистого рисунка. Данный режим за счет усиления капиллярного внутрислизистого рисунка повышал контрастность изображения, что, в свою очередь, помогало детализировать архитектуру ямок слизистой оболочки желудка. Узкоспектральная визуализация позволяла более четко определить микрососудистый рисунок, а в отдельных случаях и предполагать степень дифференцировки опухоли (рисунок 7).

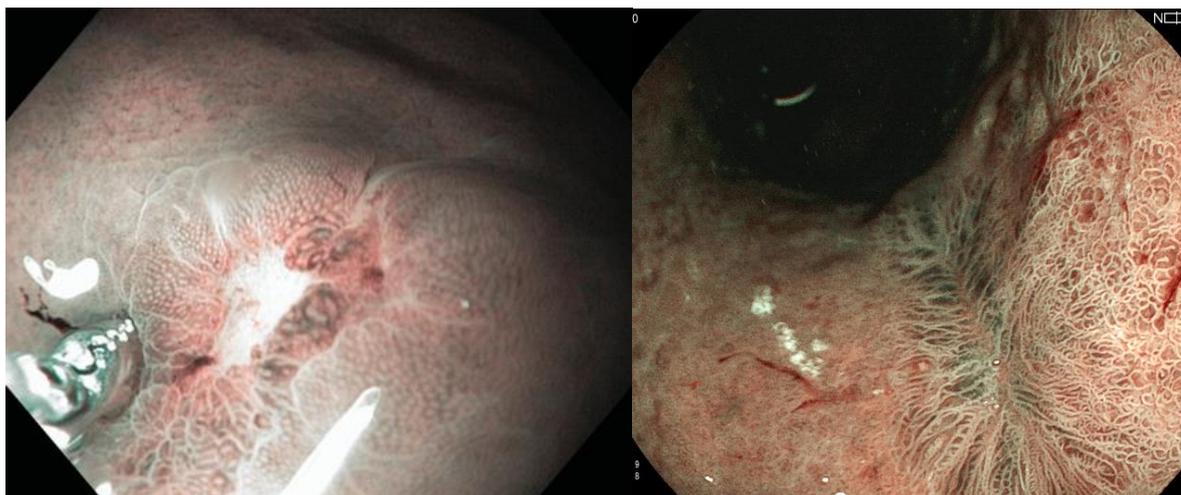


Рисунок 7 – Эндоскопическое исследование опухоли
в узкоспектральном режиме (NBI)

Для более точного определения границ и линейных размеров опухоли выполнялась хромокопия с индигокармином. Для этого стенка желудка орашалась 0,5% раствором индигокармина. Для более равномерного распределения раствора красителя осуществлялась временная десуффляция просвета желудка. Данная методика, помимо четкого определения границ опухоли, позволяла оценить эластичность стенки желудка.

Во всех случаях выполнялась щипцовая биопсия опухоли для морфологического исследования. Биопсия выполнялась при осмотре в узкоспектральном режиме из зоны опухоли с нарушенной архитектурой микрососудистого рисунка. Такой способ биопсии позволял верифицировать опухоль при небольшом количестве материала, а также минимизировать формирование фиброза подслизистого слоя, что в последующем затрудняет выполнение ЭДПС.

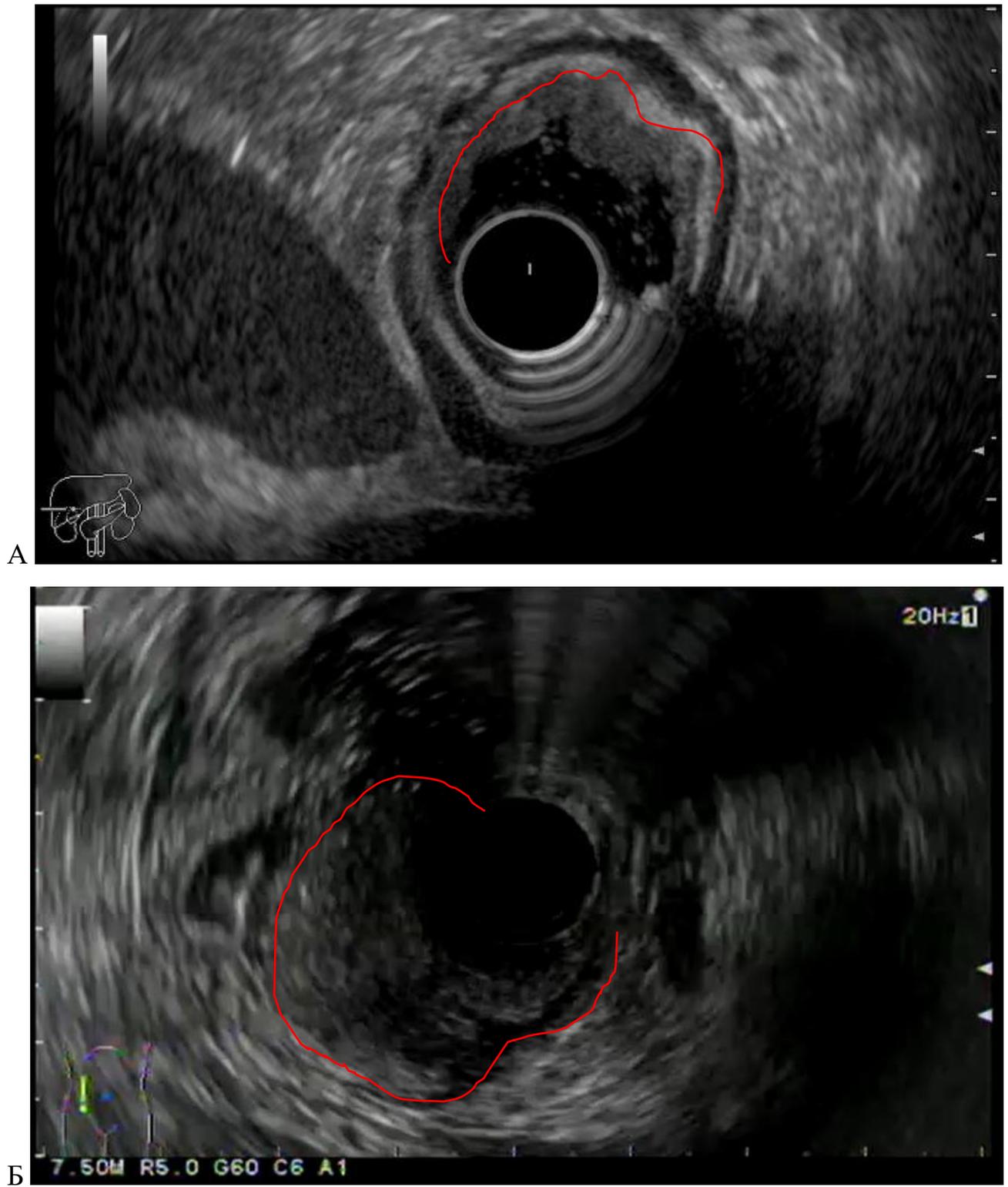
Все биоптаты помещались в 10% раствор формалина и направлялись для патоморфологического исследования.

2.2.3 Эндоскопическая ультрасонография

Эндоскопическая ультрасонография – метод диагностики, сочетающий в себе гибкую эндоскопию и ультразвуковое исследование. Исследование выполнялось с помощью специального эхоэндоскопа, на конце которого имелся оптический прибор и миниатюрный ультразвуковой датчик. Использование в приборе очень высоких частот ультразвука обеспечивало глубокое проникновение ультразвука в ткани и высокое качество изображения с разрешающей способностью менее 1 мм, недоступное другим методам исследования. Для выполнения эндоскопической ультрасонографии использовался ультразвуковой сканер Noblus (Hitachi Aloka Medical America), видеопроцессор ЕРК- i7000 (Pentax Co., Tokyo, Japan), УЗ-эндоскоп EG-3670URK и EG-3270UK (Pentax Co., Tokyo, Japan).

Эхоэндоскоп позиционировался в зоне опухоли в желудке. Затем просвет желудка десуффлировался, а остатки воздуха тщательно аспирировались. С целью создания проводящей акустической среды просвет желудка заполнялся 300-400 мл дистиллированной воды. Сканирование проводилось с частотой 7,5 МГц. В ходе исследования первичной опухоли оценивались ее размеры, форма и глубина инвазии. Для оценки потенциального наличия опухолевых клеток в регионарных ЛУ учитывался не только их размер, но еще форма и структура. При подозрении на метастатические поражение парагастральных ЛУ описывалась их локализация с указанием анатомических ориентиров (например, крупных кровеносных сосудов). Препилорическая область и кардиальный отдел желудка являлись наиболее сложными для выполнения эндоскопической ультрасонографии. С целью создания оптимального фокусного расстояния в 2 см для исследования этих зон ультразвуковой датчик закрывался латексным баллоном, заполненным водой (рисунок 8).

В норме стенка желудка визуализировалась в виде пятислойной упорядоченной структуры, тогда как при РЖ происходило нарушение этих слоев, что и определяло глубину инвазии.



А – раннего рака желудка; Б – распространенного рака желудка.

Рисунок 8 – ЭУС при раке желудка

2.2.4 Компьютерная томография

С целью определения регионарного и отдаленного метастазирования использовалась спиральная компьютерная томография на томографе «Brilliance СТ 64» фирмы «Philips» с внутривенным болюсным контрастным усилением с йодсодержащими неионными препаратами. Согласно протоколу, принятому в ФБГУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» выполнялась КТ-пневмогастрография.

КТ-сканирование проводилось с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного препарата 300 МЕ/мл в расчете 1,5 мл/кг массы тела, со скоростью введения 3-4 мл/с, в артериальную и в портальную фазы контрастирования согласно стандартным онкологическим протоколам. Для визуализации небольших образований, определения границ опухоли и глубины инвазии используется методика КТ-пневмогастрографии. На 5 минуте после артериальной фазы контрастирования проводилась ранняя отсроченная фаза контрастирования с использованием газообразующей смеси: пациент per os принимал Acidum Citricum – 1 г, растворенной в 5 мл воды, и Natrii Bicarbonati – 2 г, запивая небольшим количеством воды (~ 30 мл). При этом образуется углекислый газ, способствующий быстрому, мягкому и адекватному растяжению просвета желудка. После основного исследования при раздутом желудке проводилось дополнительное исследование в положении больного на животе при локализации изменений на задней стенке свода желудка и в кардиальном отделе, на левом боку – при локализации изменений в антральном отделе [6] (рисунок 9).

При интерпретации данных КТ описывалась локализация и размеров опухоли, глубины инвазии и типа роста. Одной из основных задач КТ являлось исследование регионарных ЛУ, поскольку в исследование включались только пациенты сN0 стадией. К КТ признакам метастатического поражения регионарных лимфатических узлов относили: неравномерность накопления контрастного препарата, повышенное или пониженное накопление контрастного препарата, структура ЛУ и характер накопления контрастного препарата схожи с опухолью,

нечеткость контуров, неправильная форма, образование конгломератов, перинодальные изменения клетчатки в виде отека, уплотнения и тяжей.

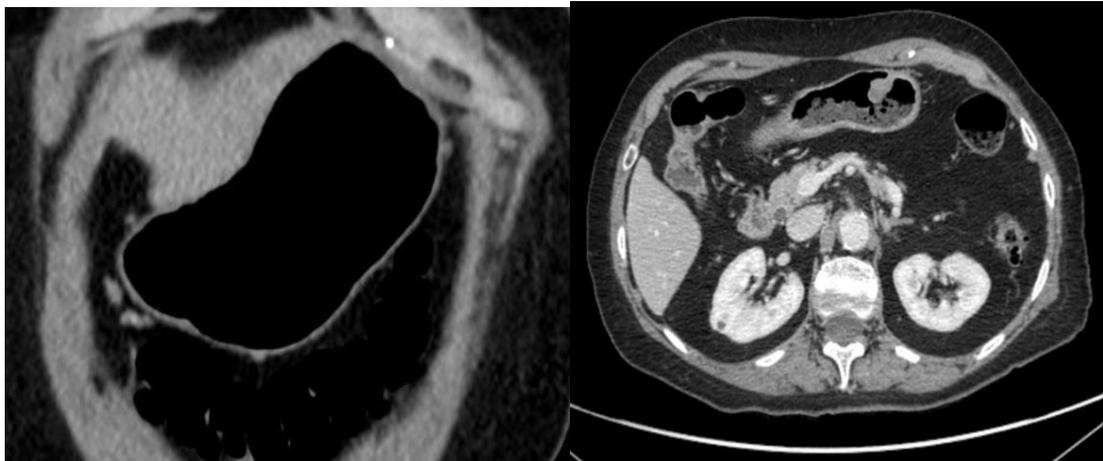


Рисунок 9 – КТ картина раннего РЖ

Описание метастатических ЛУ производилось согласно современной Японской классификации, в которой выделяют 33 группы лимфатических узлов [62] (таблица 12).

Таблица 12 – Группы лимфатических узлов согласно Японской классификации

Группа ЛУ	Анатомическая область
1	правые паракардиальные ЛУ
2	левые паракардиальные ЛУ
3a	ЛУ малой кривизны желудка вдоль ветвей левой желудочной артерии
3b	ЛУ малой кривизны желудка вдоль второй ветви и дистальной части правой желудочной артерии
4sa	ЛУ большой кривизны желудка вдоль коротких желудочных сосудов
4sb	ЛУ большой кривизны желудка вдоль левой желудочно-сальниковой артерии

Продолжение таблицы 12

Группа ЛУ	Анатомическая область
4d	ЛУ большой кривизны желудка вдоль второй ветви и дистальной части правой желудочно-сальниковой артерии
5	супрапилорические ЛУ вдоль первой ветви и проксимальной части правой желудочной артерии
6	инфрапилорические ЛУ вдоль первой ветви и проксимальной части правой желудочно-сальниковой артерии
7	ЛУ вдоль ствола левой желудочной артерии между ее началом и местом отхождения восходящей ветви
8a	передние ЛУ общей печеночной артерии
8p	задние ЛУ общей печеночной артерии
9	ЛУ чревного ствола
10	ЛУ в области ворот селезенки, включая ЛУ вдоль селезеночной артерии дистальнее хвоста поджелудочной железы, ЛУ у места отхождения коротких желудочных сосудов и ЛУ вдоль левой желудочно-сальниковой артерии проксимальнее ее первой желудочной ветви
11p	проксимальные ЛУ селезеночной артерии от ее начала до середины расстояния между местом ее отхождения и хвостом поджелудочной железы
11d	дистальные ЛУ селезеночной артерии от середины расстояния места отхождения селезеночной артерии и хвоста поджелудочной железы до дистального края хвоста поджелудочной железы
12a	ЛУ вдоль собственной печеночной артерии в гепатодуоденальной связке
12b	ЛУ общего желчного протока
12p	ЛУ вдоль воротной вены

Продолжение таблицы 12

Группа ЛУ	Анатомическая область
13	ЛУ на задней поверхности головки поджелудочной железы краниальнее большого дуоденального сосочка
14v	ЛУ вдоль верхней брыжеечной вены
15	ЛУ вдоль средних ободочных сосудов
16a1	ЛУ аортального отверстия диафрагмы
16a2	парааортальные ЛУ от чревного ствола до левой почечной вены
16b1	парааортальные ЛУ от левой почечной вены до нижней брыжеечной артерии
16b2	парааортальные ЛУ от нижней брыжеечной артерии до бифуркации аорты
17	ЛУ на передней поверхности головки поджелудочной железы
18	ЛУ вдоль нижнего края поджелудочной железы
19	поддиафрагмальные ЛУ
20	параэзофагеальные ЛУ пищевода отверстия диафрагмы
110	нижние параэзофагеальные ЛУ средостения
111	наддиафрагмальные ЛУ
112	задние медиастинальные ЛУ

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

Оперативное вмешательство выполнялось в условиях операционной, предусмотренной для эндоскопических и лапароскопических вмешательств под общей анестезией.

В операции участвовали 2 операционные бригады – эндоскопическая и лапароскопическая. Эндоскопическая операционная бригада состояла из врача-эндоскописта, прошедшего курс обучения и имеющего опыт выполнения не менее 20 ЭДПС, ассистента и медицинской сестры, имеющей специальную подготовку для проведения эндоскопических манипуляций. Лапароскопическая бригада состояла из трех хирургов (оператора и 2-х ассистентов). Операторы, участвовавшие в исследовании проспективной группы, прошли курс обучения и имели опыт к началу исследования не менее 100 открытых и 20 лапароскопических резекций желудка.

Оперативное вмешательство начиналось с эндоскопического этапа. При этом использовалась видеосистема OLYMPUS EVIS EXERA III и эндоскопы этого же производителя – видеогастроскоп Olympus GIF-N180J, а также электрохирургический блок VIO 200D (ERBE Elektromedizin, Германия) с устройством для подачи воды, аспиратор. Все ЭДПС выполнялись с применением обязательной инсуффляции углекислого газа.

Все операции выполнялись под общей анестезией. При выполнении эндоскопического этапа вмешательства пациент на операционном столе располагался на левом боку.

ЭДПС слое выполнялась по стандартной методике с использованием дистального колпачка, соответствующего наружному диаметру эндоскопа, ножа для выполнения диссекции Dual Knife (Olympus, KD-650L).

Видеогастроскоп проводился в просвет желудка. После визуализации опухоли в белом свете выполнялся прицельный осмотр в узкоспектральном режиме (NBI). Границы опухоли отмечались кончиком ножа. После маркировки с целью лифтинга в подслизистый слой с помощью иньектора вводился коллоидный раствор, окрашенный 1,0% раствором индигокармина. Во время манипуляций иньекции могли повторяться по мере требования. Затем с применением электрокоагуляции рассекалась слизистая оболочка и кончик ножа вводился в подслизистый слой, после чего выполнялось полное рассечение слизистой оболочки вокруг образования (рисунок 10).

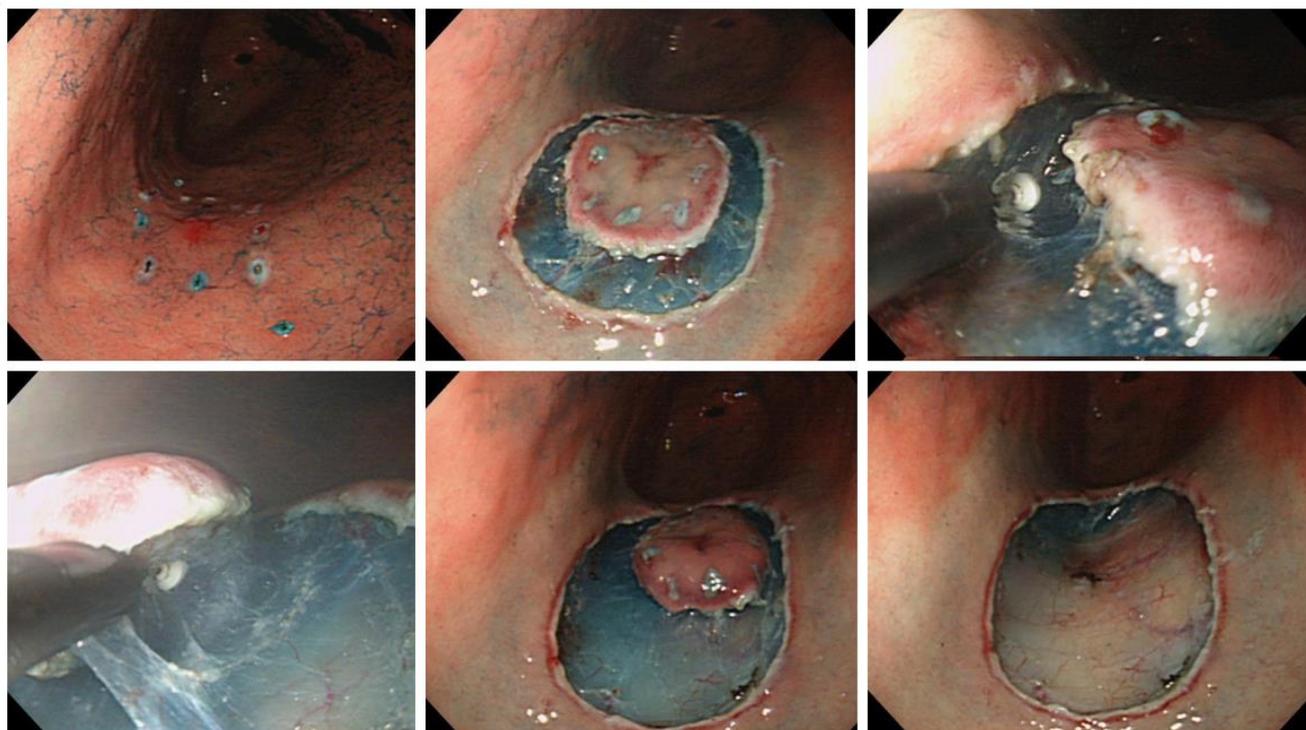


Рисунок 10 – Этапы выполнения ЭДПС

После выполнения циркулярного эндоскопического разреза приступали непосредственно к лапароскопическому этапу. Больной перемещался в позицию лежа на спине с разведенными ногами. Для выполнения лапароскопического этапа операции нами использовалась лапароскопическая стойка Olympus VISERA ELITE II с возможностью визуализации в инфракрасном спектре света. Оптическая технология камеры данной лапароскопической стойки позволяла визуализировать флюоресцентное свечение индоцианина зеленого (ИЦЗ) в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн.

Расстановка бригады осуществлялась следующим образом: хирург справа от пациента, ассистент слева от пациента, оператор видеокамеры – между ног пациента. После обработки и отграничения операционного поля лапаропорты установились по стандартной для нашего учреждения схеме – лапаропорт 10 мм для введения лапароскопа в нижней точке Калька. Манипуляционные порты для хирурга: 12 мм в правой боковой области живота и 5 мм в правой эпигастральной области, для ассистента: в левой эпигастральной области и левой боковой области живота по 5 мм (рисунок 11). При необходимости манипуляций на 1 и 3 группах

лимфатических узлов пациент переводится в положение Фовлера (с приподнятым головным концом стола) и на правый бок.

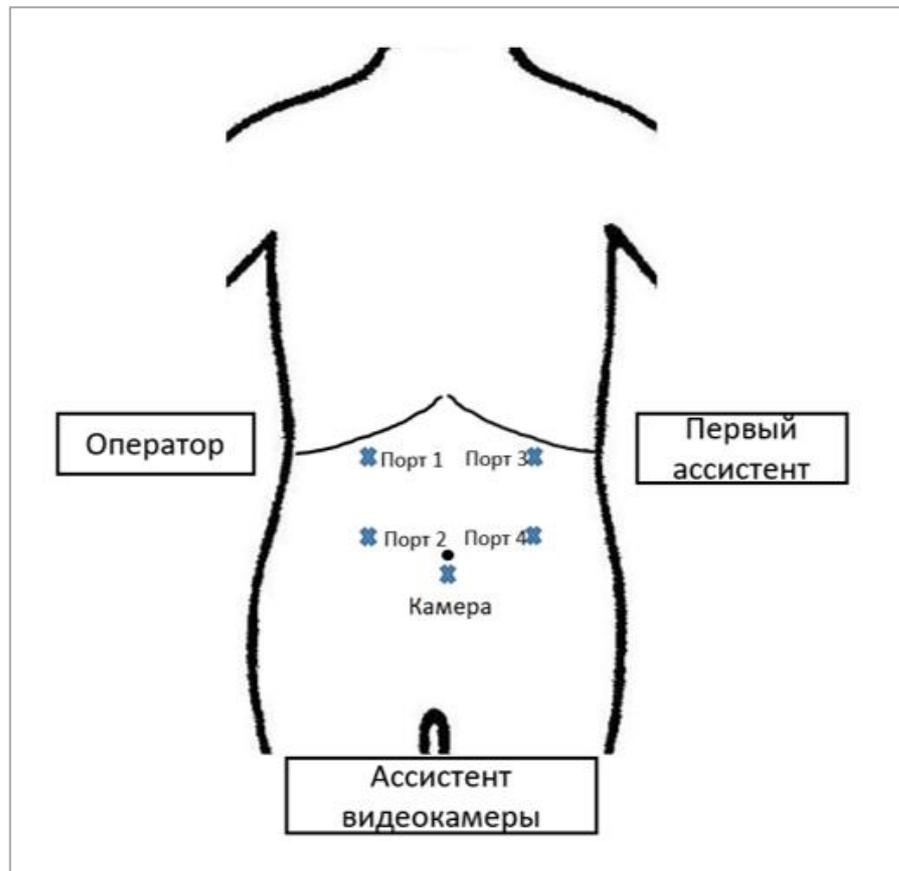
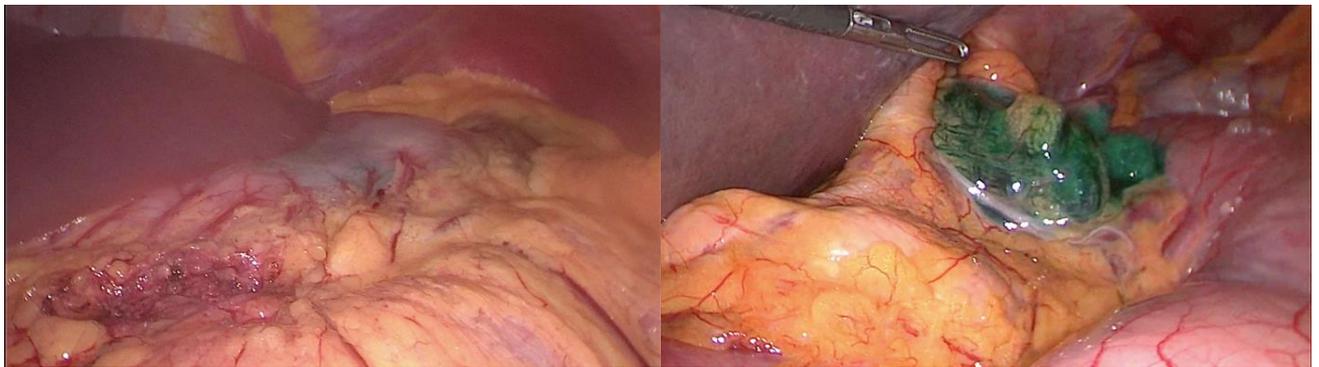


Рисунок 11 – Расстановка операционной бригады и лапароскопических портов

После установки всех лапаропортов осуществлялась эндоскопическая подслизистая инъекция красителя. В качестве красителя в нашем исследовании использовался индоцианин зеленый. ИЦЗ, представляющий собой амфифильное неионизирующее нетоксическое инертное соединение с молекулярным весом 751.4 Дальтон, состоящее из двух гидрофобных полициклических цепей, связанных углеродной цепочкой. Под действием инфракрасного излучения ИЦЗ начинает флюоресцировать, что позволяет идентифицировать нужные анатомические структуры, накопившие его. Пик поглощаемого излучения имеет длину волны около 780 нм. Флюоресценция проникает через ткани толщиной не более 10 мм. В качестве растворителя, согласно инструкции к препарату, применялась вода для инъекций. Разведение препарата осуществлялось

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. Ключевым моментом данного этапа являлась необходимость внутрисстеночного подслизистого введения лиофилизата и исключение экстраорганного введения красителя, поскольку в таком случае дискредитировалась сама идея распределения лимфотропного препарата сначала по лимфатическим сосудам стенки желудка, а затем по парагастральным лимфатическим протокам (рисунок 12).



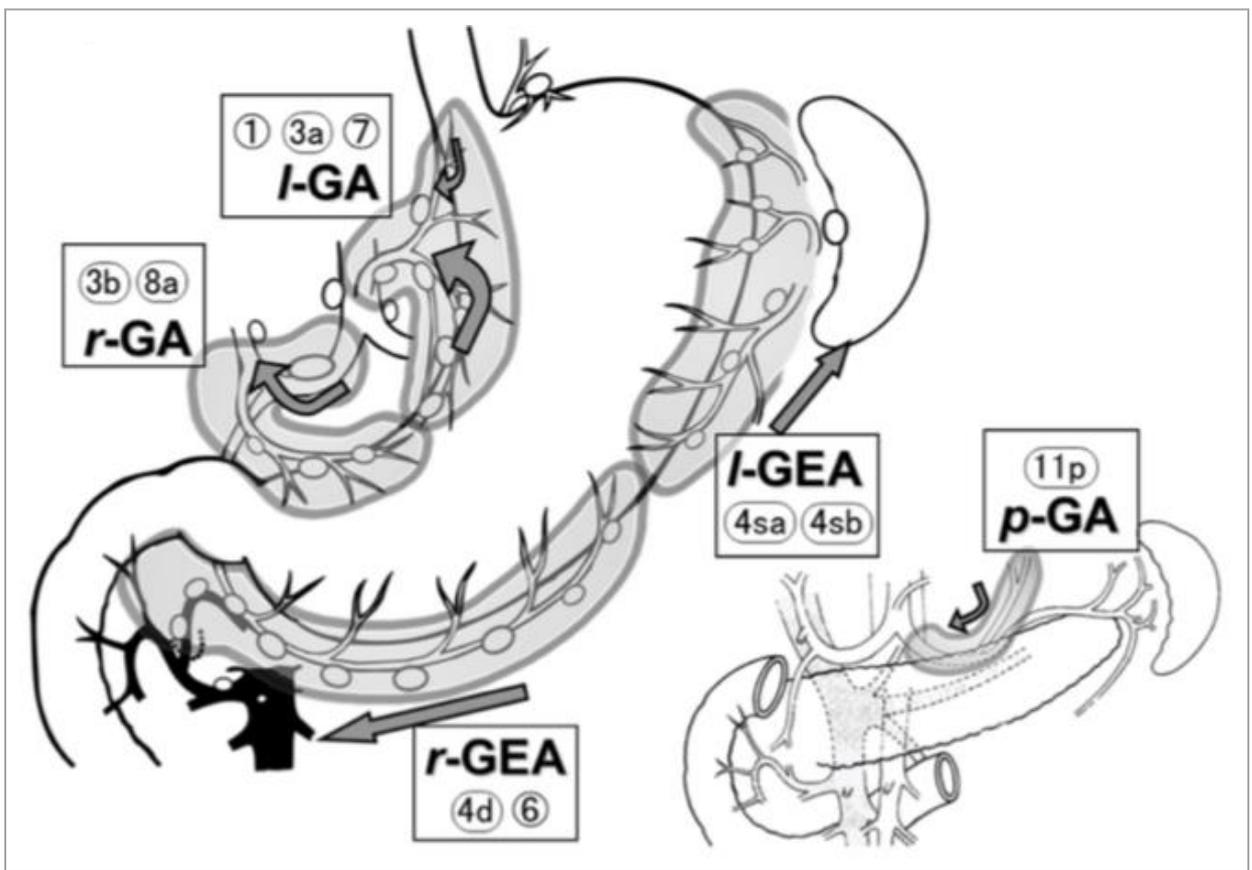
А – подслизистое введение; Б – экстрагастрального введения

Рисунок 12 – Лапароскопическая визуализация введения индоцианина зеленого

Затем камера лапароскопа переключалась в инфракрасный режим. Стенка желудка в месте инъекции красителя визуализировалась по флюоресцентному свечению. В режиме реального времени можно было наблюдать распространение красителя от первичной опухоли по лимфатическим протокам до достижения им сигнального лимфатического узла – так называемая триада «опухоль-лимфатический проток-лимфатический узел». Жировая клетчатка с СЛУ и соответствующим ему лимфатическим бассейном [97] иссекалась при помощи электролигирующего инструмента. Препарат удалялся в пластиковом контейнере через 12 мм лапароскопический порт либо через минилапаротомный разрез в правой боковой области живота. Затем осуществлялся контрольный осмотр

брюшной полости в белом свете для контроля гемостаза и целостности полых органов и заключительный осмотр в инфракрасном свете для исключения флюоресценции других групп лимфатических узлов. При распространении ИЦЗ сразу в нескольких направлениях иссекались все «светящиеся» бассейны ЛУ.

Согласно S.Kinami лимфатический коллектор желудка разделен на на 5 направлений: бассейн левой желудочной артерии (ЛЖА), бассейн правой желудочной артерии (ПЖА), бассейн правой желудочно-сальниковой артерии (ПЖСА), бассейн левой желудочно-сальниковой артерии (ЛЖСА) и бассейн задней желудочной артерии (ЗЖА) [97] (рисунок 13).



r-GA правая желудочная артерия, l-GA левая желудочная артерия,
r-GEA правая желудочно-сальниковая артерия, l-GEA левая желудочно-сальниковая артерия,
p-GA – задняя артерия желудка.

Рисунок 13 – Разделение лимфатического коллектора желудка

Лапароскопический этап заканчивался ушиванием апоневроза в месте стояния 10 мм и 12 мм лапаропортов и косметическими швами на кожу.

Пациент вновь перемещался на левый бок и выполнялся заключительный этап диссекции в подслизистом слое. Выбор режима работы электрокоагулирующих инструментов не зависел от локализации опухоли и выставлялся на стандартных параметрах. В ходе диссекции нож располагался на расстоянии от мышечной оболочки, параллельно или под углом к ней. Для коагуляции крупных сосудов в подслизистом слое использовались коагуляционные щипцы, либо щипцы для горячей биопсии. Для профилактической коагуляции мелких кровеносных сосудов использовался дистальный конец ножа в режиме «Swift Coagulation». После удаления и извлечения опухоли направлялась на патоморфологическое исследование. Дефект слизистой оболочки желудка в зоне диссекции оценивался на предмет осложнений (кровотечение или перфорация). Выполнялась профилактическая коагуляция и/или клипирование крупных сосудов в дне раны. При наличии нарушения целостности мышечной стенки выполнялось сведение данной зоны эндоклипсами.

2.4 Методика выполнения дистальной субтотальной резекции желудка и гастрэктомии с лимфодиссекцией

Положение больного на операционном столе, так же, как и для биопсии СЛУ, было стандартным: на спине с разведенными ногами. Хирург располагался справа от пациента, оператор видеокамеры – между ног, а ассистент слева. Лапароцентез осуществлялся в нижней точке Калька (нижняя околопупочная точка) с доступом по Hassen с целью исключения повреждения полых органов и сосудов. Троякары для хирурга устанавливались по среднеключичной линии справа в подреберье 5 мм и в правой боковой области живота 12 мм. Троякары для ассистента устанавливались по среднеключичной линии слева в подреберье 5 мм и в левой боковой области живота 12 мм. Использование 12 мм троакара

было обусловлено необходимостью введения через него эндоскопических степлера и клипатора.

Объем оперативного вмешательства (ДСРЖ либо ГЭ) зависел от локализации опухоли. Согласно англоязычной версии Японских рекомендаций по лечению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines), для опухолей категории T2 и более проксимальная граница резекции должна проходить не менее чем в 3 см от опухоли при 1 и 2 типе роста по Borrmann и не менее чем в 5 см при 3 и 4 типе роста по Borrmann. Однако, для опухолей категории T1 допустим проксимальный клиренс в 2 см. Таким образом, ДСРЖ может быть выполнена только при обеспечении проксимального клиренса не менее 2 см для раннего РЖ, в остальных случаях предпочтительно выполнение ГЭ.

Объем лимфодиссекции зависел от типа оперативного вмешательства, а сама лимфодиссекция выполнялась по принятой в клинике стандартизированной методике (таблица 13).

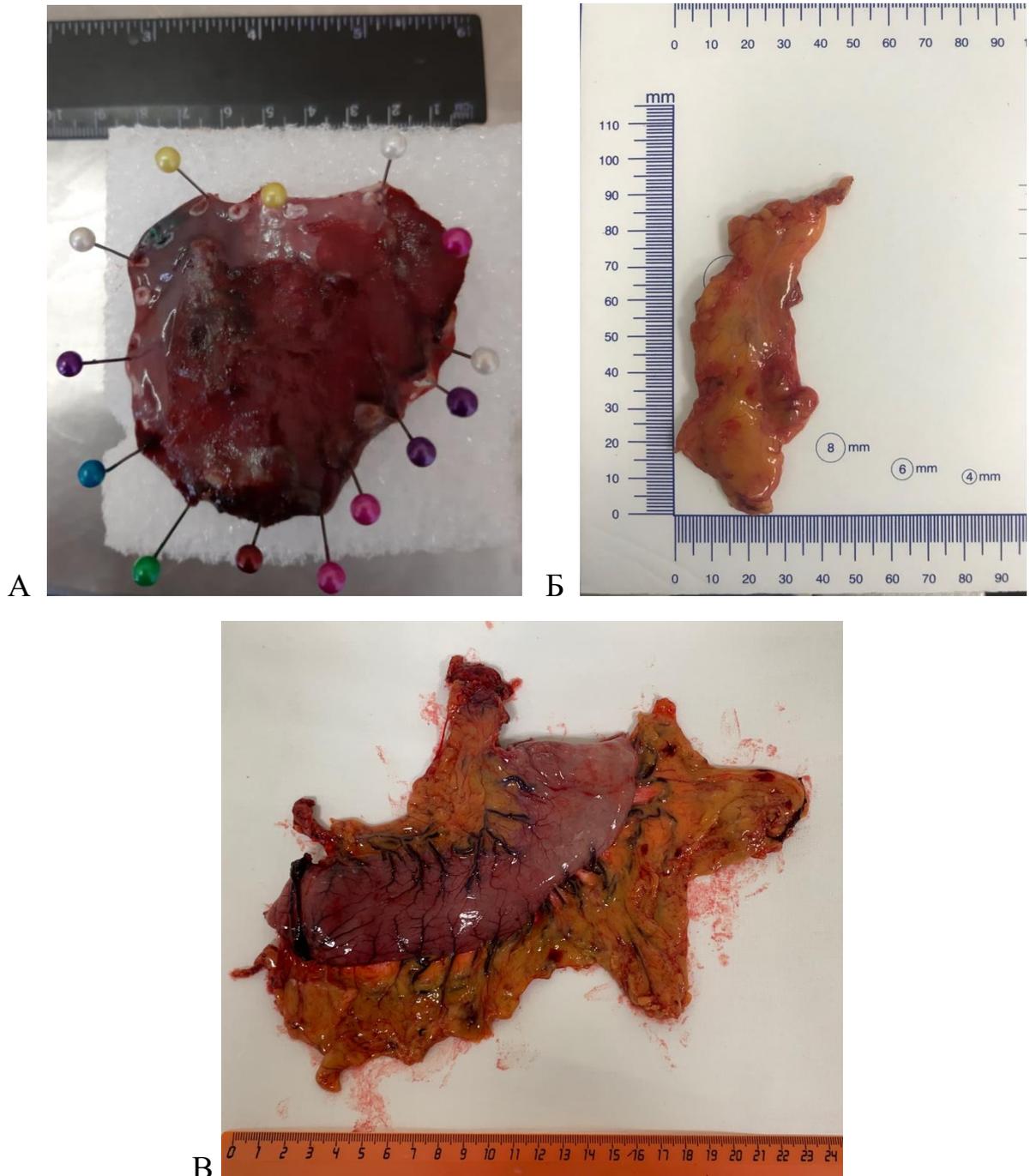
Таблица 13 – Объемы лимфодиссекции при РЖ

Тип вмешательства на желудке	Объем лимфодиссекции		
	D1	D1+	D2
Гастрэктомия	1-7	D1 + 8a, 9, 11p	D1 + 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a
Дистальная субтотальная резекция желудка	1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7	D1+ 8a, 9	D1 + 8a, 9, 11p, 12a

2.5 Патоморфологическое исследование

Участок слизистой оболочки желудка с опухолью после удаления ее методом ЭДПС фиксировался по краям на плотной основе при помощи игл. Удаленная жировая клетчатка, содержащая СЛУ исследовалась тотально. После выполнения

ДСРЖ/ГЭ препарат вскрывался по большой кривизне чуть кпереди от большого сальника. Исключения составляли случаи, когда опухоль располагается по большой кривизне желудка. В таких ситуациях желудок рассекался по малой кривизне. Затем желудок, также фиксировался к плотной основе (рисунок 14).



А – слизистая желудка с опухолью; Б – сигнальный лимфатический бассейн;
В – желудок с большим сальником и регионарными лимфатическими узлами.

Рисунок 14 – Операционный препарат

После этого препарат 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 (рисунок 15).



Рисунок 15 – Фиксированный, рассеченный препарат после ЭДПС

В случаях, когда выполнялась ГЭ/ДСРЖ осуществлялась вырезка ЛУ по группам, согласно японской номенклатуре, совместно морфологом и хирургом [96].

Как было сказано выше, клетчатка, содержащая СЛУ, исследовалась тотально. Нарезка осуществлялась с шагом 2 мм.

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.

При оценке границ опухоли использовались следующие обозначения: R0 – опухолевые клетки в вертикальном и горизонтальном краях резекции отсутствуют; R1 – наличие опухолевых клеток в крае резекции (обязательно отмечалось в каком крае резекции обнаружены опухолевые клетки); Rx – границы резекции оценить невозможно (при пофрагментарном удалении опухоли) [7].

Для описания глубины инвазии опухоли применялась следующая классификация: m1 – опухоль локализована в эпителиальном слое; m2 – опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки; m3 – опухоль инвазирует мышечную пластинку слизистой оболочки; sm1 – опухоль достигает верхней трети подслизистого слоя (подслизистая инвазия менее 500 мкм); sm2 – опухоль распространяется на среднюю треть подслизистого слоя; sm3 – опухоль распространяется на нижнюю треть подслизистого слоя (рисунок 16).

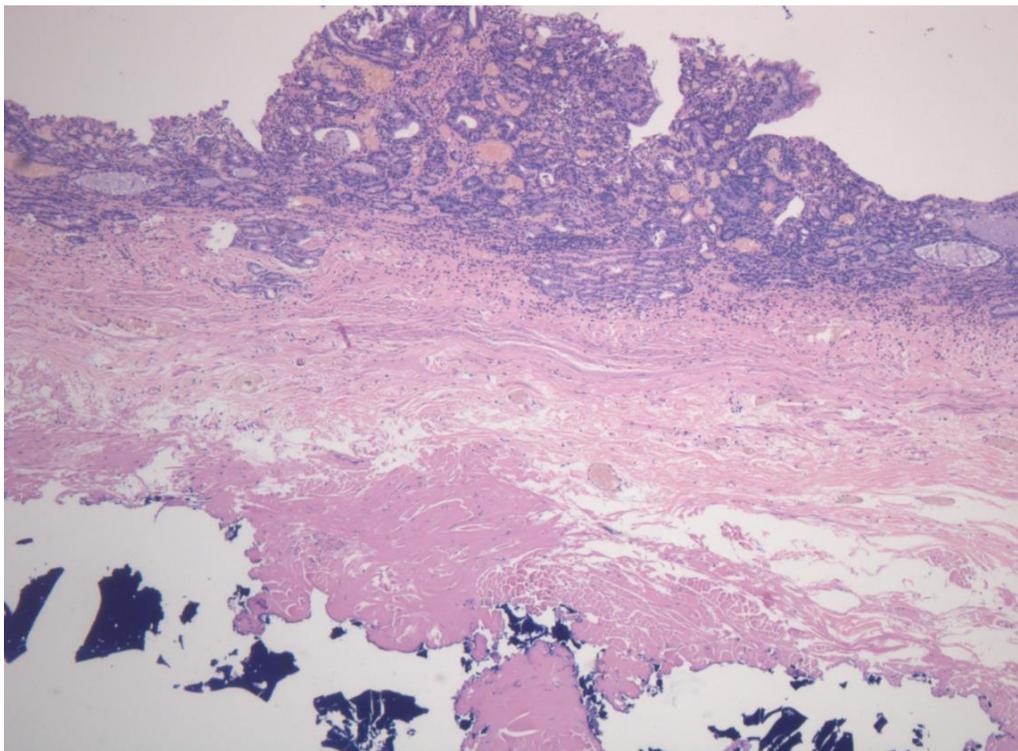


Рисунок 16 – Микроскопическая картина раннего РЖ

При описании ЛУ указывалась группа узлов, их количество и наличие в ЛУ метастазов. Лимфатические узлы, содержащие изолированные опухолевые

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

2.6 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, возникающие в течение тридцати дней после операции. Ранние послеоперационные осложнения классифицировались следующим образом: 1) раневые осложнения: серомы, гематомы, нагноения операционной раны, эвентрации; 2) осложнения со стороны зоны оперативного вмешательства: кровотечения или несостоятельность швов анастомоза, несостоятельность культи двенадцатиперстной кишки, послеоперационное кровотечение, обструкция приводящей или отводящей петли и т.д.; 3) поражение легких: ателектаз, плеврит, эмпиема, пневмоторакс и др.; 4) кишечная непроходимость: отсутствие восстановления дефекации до 5 дней после операции, механическая непроходимость с наличием уровней газ-жидкость или парез кишечника по данным рентгенографии живота и др.; 5) болезни мочевыводящей системы: учащенное мочеиспускание, никтурия, дизурия, повышение количества лейкоцитов в анализе мочи и др.; 6) внутрибрюшной абсцесс: наличие септической жидкости в брюшной полости, которая вызывает лихорадку выше 38 °С и подтверждается данными УЗИ живота или компьютерной томографией (КТ); 7) послеоперационный панкреатит: повышенный уровень амилазы в сыворотке (>150 ЕД/л) с симптомами, указывающими на панкреатит, такими как боль в спине и лихорадка; 8) панкреатическая фистула: содержание амилазы в дренаже более 1000 ЕД/л позже 3-х суток после операции; 9) кишечные свищи:

наличие кишечно-кишечных или кишечно-кожных свищевых ходов, что подтверждается фистулограммой; 10) прочие: лимфоррея, диарея и др.

Поздние послеоперационные осложнения определялись как осложнения, возникающие позже 30-го дня после операции. Поздние послеоперационные осложнения классифицировались следующим образом: 1) тонкокишечная непроходимость: механическая или паретическая непроходимость по данным КТ, сопровождающаяся такими симптомами, как боль в животе, рвота и отсутствие отхождения газов; 2) стриктура анастомоза: сужение анастомоза, подтвержденное при рентгеноскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта; 3) рефлюкс-эзофагит: эрозия пищевода до стриктуры, что подтверждается эндоскопически; 4) алиментарная недостаточность: железодефицитная анемия, мегалобластная анемия или стеаторея; 5) демпинг-синдром [95].

Все осложнения также регистрировались и оценивались согласно шкале послеоперационных осложнений Clavien-Dindo (таблица 14).

Таблица 14 – Шкала градации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo [40]

Степень	Определение
I	Любое отклонение от нормального послеоперационного течения без необходимости в фармакологическом (кроме «разрешенных терапевтических режимов»), хирургическом, эндоскопическом или радиологическом вмешательстве. Разрешенные терапевтические режимы: выбранные препараты (противорвотные средства, жаропонижающие средства, анальгетики, диуретики и коррекция электролитных нарушений), физиотерапия и раневые инфекции, но антибиотики не назначались.
II	Требуется фармакологическое лечение препаратами, отличными от тех, которые допускаются для осложнений I степени. Также включены необходимость переливания крови и общее парентеральное питание.

Продолжение таблицы 14

Степень	Определение
IIIa	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательства, не под общим обезболивающим.
IIIb	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство под общей анестезией.
IVa	Жизнеугрожающие осложнения, требующие интенсивной терапии – дисфункция одного органа или неврологические осложнения, включая кровоизлияние в мозг и ишемический инсульт (исключая ТИА). Это может включать в себя требование для механической вентиляции, высокопоточной кислородной терапии, гемофильтрации, вазопрессорной поддержки или непрерывного инвазивного мониторинга.
IVb	Жизнеопасные осложнения, требующие интенсивной терапии в условиях отделения реанимации – полиорганная дисфункция.
V	Смерть пациента.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 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 не была выполнена. Один из этих пациентов прооперирован в объеме R0 ЭДПС и до настоящего времени находится под динамическим наблюдением, однако, второму пациенту ввиду глубокой инвазии (pT1bsm3) 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 17).

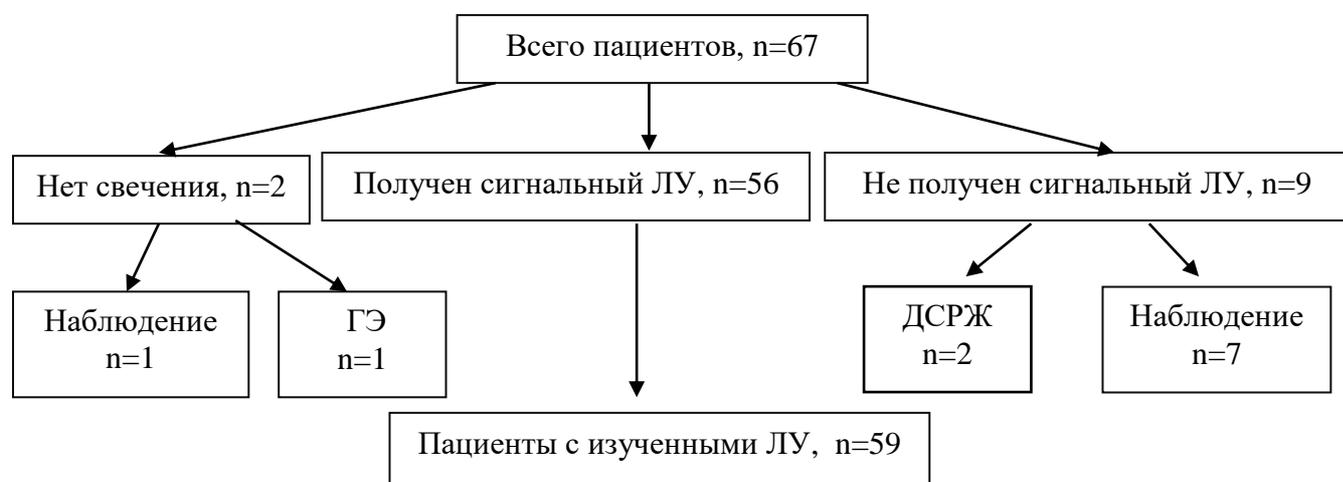


Рисунок 17 – Формирование группы пациентов с изученными ЛУ

Метастазы в ЛУ были выявлены у 12 (20,3%) 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 группы метастаз в сигнальном ЛУ не был выявлен. Однако, в дальнейшем этому пациенту в связи с R1 ЭДПС была выполнена гастрэктомия с D1+ лимфодиссекцией. По результатам патоморфологического исследования операционного материала был выявлен метастаз в ЛУ 7 группы. Таким образом, у данного пациента метастатический ЛУ располагался в сигнальном лимфатическом бассейне (бассейн ЛЖА), но не был удален при биопсии СЛУ.

Пациенты с метастазами в регионарных ЛУ были проанализированы в зависимости от основных характеристик опухоли, а именно по локализации, размеру, степени дифференцировки, глубины инвазии, наличию лимфоваскулярной инвазии и изъязвления.

У 2 (3,4%) пациентов с метастазами в регионарные ЛУ из 59 пациентов с изученным статусом регионарных ЛУ опухоль локализовалась в верхней 1/3 желудка, у 3 (5,1%) пациентов – в средней 1/3 желудка и у 7 (11,9%) пациентов – в нижней 1/3 желудка (таблица 15).

Таблица 15 – Локализация опухоли желудка у пациентов с метастатическим ЛУ

Локализация опухоли	Метастазы в регионарные ЛУ
Верхняя 1/3 желудка	2 (3,4%)
Средняя 1/3 желудка	3 (5,1%)
Нижняя 1/3 желудка	7 (11,9%)
Всего n=59 (100%)	12 (20,3%)

Диаметр опухоли определялся по наибольшему измерению в удаленном препарате до фиксации в растворе формалина. У 1 (1,7%) пациента с метастазами в регионарные ЛУ из 59 пациентов с изученным статусом регионарных ЛУ опухоль была размером до 20 мм, у 5 (8,4%) пациентов с метастазами в регионарные ЛУ опухоль была размером от 20 мм до 30 мм, у 3 (5,1%)

пациентов с метастазами в регионарные ЛУ опухоль размером от 30 мм до 50 мм и у 3 (5,1%) пациентов с метастазами в регионарные ЛУ опухоль была размером более 50 мм (таблица 16).

Таблица 16 – Диаметр опухоли желудка у пациентов с метастатическим ЛУ

Диаметр опухоли	Метастазы в регионарные ЛУ
До 20 мм	1 (1,7%)
От 20 мм до 30мм	5 (8,4%)
От 30 мм до 50 мм	3 (5,1%)
Более 50 мм	3 (5,1%)
Итого n=59 (100%)	12 (20,3%)

Метастазы в регионарных ЛУ были выявлены у 4 (6,8%) пациентов с дифференцированными (высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома) опухолями из 59 пациентов с изученным статусом регионарных ЛУ. Из этих 4 пациентов у 1 (1,7%) была умеренно дифференцированная аденокарцинома, а у 3 (5,1%) высокодифференцированная аденокарцинома. Недифференцированная карцинома с метастазами в регионарные ЛУ установлена у 8 (13,5%) пациентов из 59 с изученным статусом регионарных ЛУ. Из этих 8 пациентов у 2 (3,4%) пациентов была низкодифференцированная аденокарцинома, а у 6 (10,1%) пациентов перстневидноклеточный рак (таблица 17).

Таблица 17 – Степень дифференцировки опухоли желудка у пациентов с метастатическим ЛУ

Степень дифференцировки	Метастазы в регионарные ЛУ
Высокодифференцированная аденокарцинома	1 (1,7%)
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	3 (5,1%)

Продолжение таблицы 17

Степень дифференцировки	Метастазы в регионарные ЛУ
Дифференцированные опухоли	4 (6,8%)
Низкодифференцированная аденокарцинома	2 (3,4%)
Перстневидноклеточный рак	6 (10,1%)
Недифференцированные опухоли	8 (13,5%)
Всего	12 (20,3%)

У 5 (8,5%) пациентов с метастазами в регионарные ЛУ из 59 пациентов с изученными регионарными ЛУ опухоль была ограничена слизистой оболочкой желудка (глубина инвазии pT1a), у 6 (10,1%) пациентов с метастазами в регионарные ЛУ опухоль инвазировала подслизистый слой (глубина инвазии pT1b), и у 1 (1,7%) пациенту с метастазами в регионарные ЛУ была выполнена R1 резекция опухоли (опухолевые клетки в глубоком крае резекции) (таблица 18).

Таблица 18 – Глубина инвазии опухоли желудка у пациентов с метастатическим ЛУ

Глубина инвазии	Метастазы в регионарные ЛУ
pT1a	5 (8,5%)
pT1b	6 (10,1%)
R1	1 (1,7%)
Всего n=59 (100%)	12 (20,3%)

У 1 (1,7%) пациента из 59 была выявлена лимфоваскулярная инвазия и метастаз в регионарный ЛУ.

У 2 (3,4%) пациентов были изъязвленные опухоли и метастазы в ЛУ.

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%.

3.2 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 ($p=0,461$) (таблица 19).

Таблица 19 – Взаимосвязь пола пациента с наличием метастатического ЛУ

Перекрестная таблица					
			ПОЛ		всего
			женщины	мужчины	
pN	0	количество	29 (61,7%)	18 (38,3%)	47
	1	количество	6 (50%)	6 (50%)	12
Всего		количество	35 (59,3%)	24 (40,7%)	59

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 (таблица 20, рисунок 18).

Таблица 20 – Взаимосвязь возраста пациента с наличием метастатического ЛУ

Breakdown Table of Descriptive Statistics (59) n=59 (No missing data in dep. var. list)								
pN	Возраст – Means	Возраст – n	Возраст – Std.Dev.	Возраст – Minimum	Возраст – Maximum	Возраст – Q25	Возраст – Median	Возраст – Q75
0	61,23404	47	14,29535	21,00000	87,00000	53,00000	63,00000	72,00000
1	55,16667	12	18,14504	34,00000	82,00000	38,50000	54,50000	70,00000
All Grps	60,00000	59	15,18507	21,00000	87,00000	49,00000	62,00000	72,00000

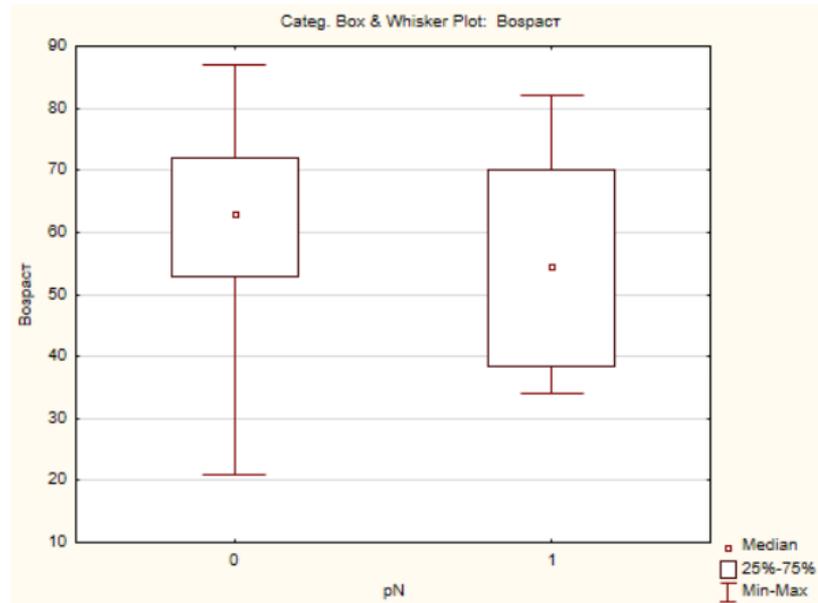


Рисунок 18 – Распределение больных с метастатическими ЛУ по возрасту

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 (таблица 21, рисунок 19).

Таблица 21 – Взаимосвязь ИМТ пациента с наличием метастатического ЛУ

Breakdown Table of Descriptive Statistics (59) N=59 (No missing data in dep. var. list)									
pN	ИМТ – Means	ИМТ – n	ИМТ – Std.Dev.	ИМТ – Minimum	ИМТ – Maximum	ИМТ – Q25	ИМТ – Median	ИМТ – Q75	
0	27,46979	47	5,967328	17,15000	41,60000	23,18000	27,12000	30,85000	
1	26,10667	12	3,418052	20,50000	31,17000	23,38500	26,11500	28,43000	
All Grps	27,19254	59	5,546496	17,15000	41,60000	23,18000	26,85000	30,43000	

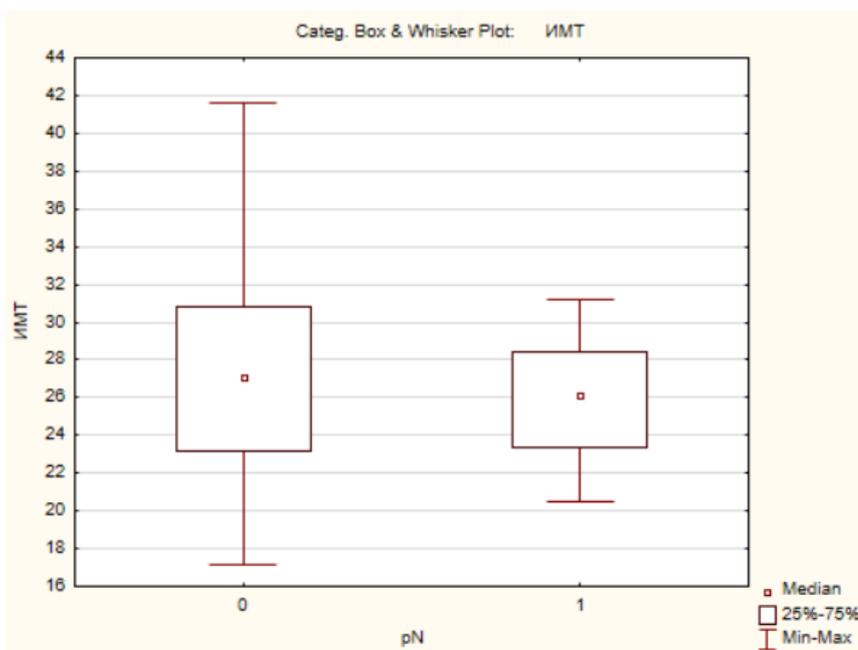


Рисунок 19 – Распределение больных с метастатическими ЛУ по ИМТ

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 различались (таблица 22, рисунок 20).

Таблица 22 – Взаимосвязь диаметра и наличия метастатического ЛУ

Breakdown Table of Descriptive Statistics (59) N=59 (No missing data in dep. var. list)								
pN	Диаметр опухоли – Means	Диаметр опухоли – n	Диаметр опухоли – Std.Dev.	Диаметр опухоли – Minimum	Диаметр опухоли – Maximum	Диаметр опухоли – Q25	Диаметр опухоли – Median	Диаметр опухоли – Q75
0	30,04255	47	13,28771	6,00000	70,00000	20,00000	30,00000	40,00000
1	37,91667	12	16,26741	20,00000	75,00000	25,00000	35,00000	46,50000
All Grps	31,64407	59	14,15769	6,00000	75,00000	20,00000	30,00000	40,00000

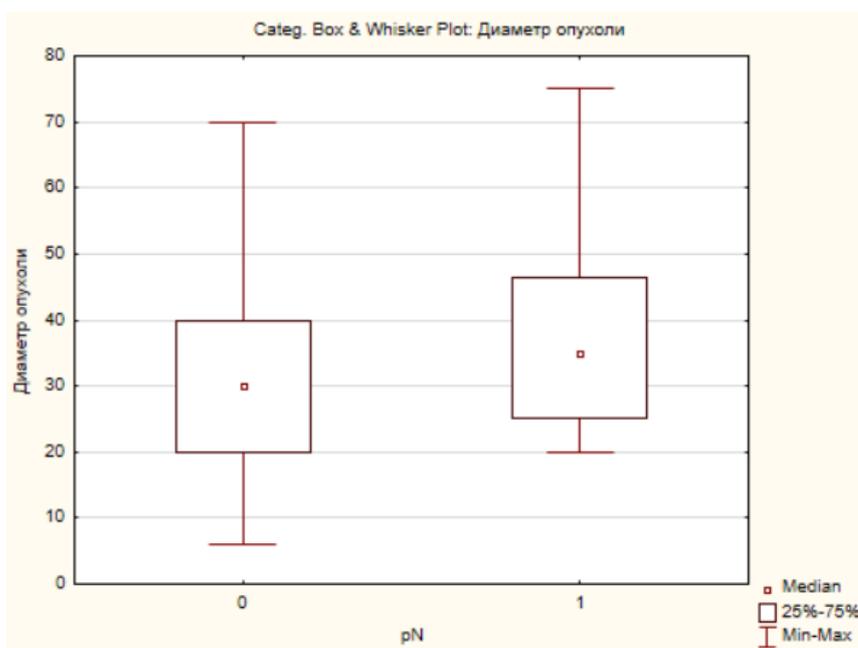


Рисунок 20 – Распределение больных с метастатическими ЛУ в зависимости от диаметра опухоли

Метастазы в регионарные ЛУ были выявлены у 2 (16,7%) пациентов из 12 (20,3%) с опухолью верхней 1/3 желудка, у 3 (25%) из 11 (18,6%) пациентов с опухолью в средней 1/3 желудка и у 7 (58,3%) из 36 (61,0%) пациентов с опухолью в нижней 1/3 желудка. Совместное распределение показателей локализации опухоли и наличия метастаза в регионарном ЛУ приведено в таблице 23. Показатели значимо не взаимосвязаны ($p=0,461$), таким образом частота метастазирования в регионарные ЛУ не зависит от локализации опухоли относительно отдела желудка.

Таблица 23 – Взаимосвязь локализации опухоли с наличием метастатического ЛУ

Перекрестная таблица					
		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

Метастазы в регионарные ЛУ были выявлены у 5 (41,7%) из 9 (15,3%) пациентов с опухолью по передней стенке желудка, у 2 (16,7%) из 13 (22,0%) пациентов с опухолью по задней стенке желудка, у 3 (25,0%) из 16 (27,1%) пациентов с опухолью по большой кривизне желудка и у 2 (16,7%) из 21 (35,6%) пациента с опухолью по малой кривизне желудка. Совместное распределение показателей локализации опухоли и наличия метастаза в регионарном ЛУ приведено в таблице 24. Выявлена статистически значимая зависимость между локализацией опухоли на передней стенке желудка и наличием метастаза в регионарном ЛУ ($p=0,013$).

Таблица 24 – Взаимосвязь локализации опухоли с наличием метастатического ЛУ

Перекрестная таблица						
		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

Метастазы в регионарные ЛУ были выявлены у 3 (25%) из 19 (32,2%) пациентов с умеренно дифференцированной и у 1 (18,3%) из 19 (32,2%) пациентов с высокодифференцированной. Таким образом, метастазы в регионарные ЛУ были выявлены у 4 (10,5%) из 38 пациентов с дифференцированными опухолями. Метастазы в регионарные ЛУ выявлены у 2 (16,7%) из 5 (8,5%) пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой и у 6 (50%) из 16 (27,1%) пациентов с перстневидноклеточным раком. Таким образом, у 8 (38%) из 21 пациента с недифференцированными опухолями были метастазы в регионарные ЛУ. Совместное распределение показателей степени дифференцировки опухоли и наличия метастаза в регионарном ЛУ приведено

в таблице 25. Выявлена статистически значимая зависимость между наличием недифференцированной опухоли и метастаза в регионарном ЛУ ($p=0,038$).

Таблица 25 – Взаимосвязь дифференцировки опухоли с наличием метастатического ЛУ

Перекрестная таблица						
		дифференцировка опухоли				всего
		умеренно дифференцированная аденокарцинома	высоко-дифференцированная аденокарцинома	низко-дифференцированная аденокарцинома	перстневидно-клеточный рак	
р	0	16 (34,0%)	18 (38,3%)	3 (6,4%)	10 (21,3%)	47
N	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

Метастазы в регионарные ЛУ выявлены у 5 (41,7%) из 29 (49,2%) пациентов с глубиной инвазии pT1a и у 7 (58,3%) из 30 (50,8%) пациентов с глубиной инвазии pT1b. Совместное распределение показателей глубины инвазии опухоли и наличия метастаза в регионарном ЛУ приведено в таблице 26. Показатели значимо не взаимосвязаны ($p=0,561$). Таким образом, наше исследование не показало зависимости глубины инвазии опухоли и наличия метастатического поражения регионарных ЛУ.

Лимфоваскулярная инвазия была выявлена у 1 (1,7%) пациента и у этого пациента был метастаз в регионарный ЛУ (100%).

Таблица 26 – Взаимосвязь глубины инвазии опухоли с наличием метастатического ЛУ

Перекрестная таблица				
		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

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 ($p=0,844$).

3.3 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 протокам было зафиксировано у 65 пациентов. Более чем у половины пациентов СЛУ располагался в бассейне ЛЖА – 34 (52,3%) пациента, в бассейне ПЖСА у 24 (37%) пациентов, в бассейне ЛЖСА у 5 (7,7%) пациентов и в бассейне ПЖА у 2 (3%) пациентов.

У всех 12 пациентов с локализацией опухоли в верхней трети желудка СЛУ располагался в бассейне ЛЖА. У пациентов с локализацией опухоли в средней трети желудка лимфоотток был разнонаправлен и СЛУ располагался в бассейне

ЛЖА у 8 (53,3%) пациентов, в бассейне ЛЖСА у 2 (13,33%) пациентов и в бассейне ПЖСА у 5 (33,33%) пациента. У 38 (58,5%) пациентов с локализацией опухоли в нижней трети желудка чаще всего СЛУ располагался в бассейне ПЖСА у 19 (50,5%) пациентов или в бассейне ЛЖА у 14 (36,84%) пациентов и в редких случаях в бассейне ЛЖСА у 3 (7,89%) пациентов, в бассейне ПЖА у 2 (5,26%) пациента. Совместное распределение показателей локализации опухоли и сигнального лимфатического бассейна приведено в таблице сопряженности ниже (таблица 27). Показатели значимо взаимосвязаны ($p=0,002$), а именно 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 располагается в бассейне ПЖСА, в трети случаев в бассейне ЛЖА и редких случаях в бассейне ЛЖСА либо ПЖА. При опухолях в средней 1/3 желудка лимфооток разнонаправлен.

Таблица 27 – Взаимосвязь локализации опухоли (отдел желудка) и локализации СЛУ

2-Way Summary Table: Observed Frequencies (база 1) Marked cells have counts >10					
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 (36,8%)	3 (7,89%)	19 (50,0%)	2 (5,2%)	38
Всего в бассейне	34	5	24	2	65

У 17 (26,1%) пациентов с локализацией опухоли на большой кривизне желудка СЛУ в большинстве случаев, а именно у 10 (58,8%) пациентов

располагался в бассейне ПЖСА, у 4 (23,5%) пациентов в бассейне ЛЖА, а у 3 (17,6%) пациентов в бассейне ЛЖСА. У 24 (38,5%) пациентов с опухолью по малой кривизне желудка чаще всего СЛУ располагался в бассейне ЛЖА у 21 (84%) пациентов, реже в бассейне ПЖСА у 3 (12,0%) пациентов и у одного (4,0%) пациента в бассейне ПЖА. Из 9 (13,8%) пациентов с опухолью по передней стенке желудка СЛУ располагался в бассейне ПЖСА у 4 (44,4%) пациентов, в бассейне ЛЖА у 3 (33,3%) пациентов и бассейне ЛЖСА у 2 (22,2%) пациентов. Среди 14 (21,6%) пациентов с опухолью по задней стенке желудка СЛУ располагался в бассейне ПЖСА у 7 (50%) пациентов, в бассейне ЛЖА у 6 (42,8%) пациентов и в бассейне ПЖА у одного (7,1%) пациента. Совместное распределение показателей локализации опухоли и сигнального лимфатического бассейна приведено в таблице сопряженности ниже (таблица 28). Показатели значимо взаимосвязаны ($p < 0,001$), а именно при локализации опухоли на малой кривизне желудка в большинстве случаев сигнальный ЛУ располагается в бассейне ЛЖА. При расположении опухоли на передней и задней стенке, а также на большой кривизне лимфоотток разнонаправлен.

Таблица 28 – Взаимосвязь локализации опухоли (стенка желудка) и локализации СЛУ

2-Way Summary Table: Observed Frequencies (база 1) Marked cells have counts >10					
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

3.4 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 вмешательство.

Из 54 пациентов основной группы, которым была выполнена ЭДСП с биопсией СЛУ интраоперационные осложнения были зарегистрированы у 4 (7,4%) пациентов, из них кровотечение возникло у одного (1,8%) пациента и перфорация у 3 (5,6%) пациентов. Данные осложнения были купированы путем эндоскопического клипирования во время операции и не потребовали конверсии доступа или гемотрансфузии.

В раннем послеоперационном периоде (до 30 дней) осложнения развились у 4 (7,4%) из 54 пациентов. Кровотечения в раннем послеоперационном периоде возникли у 3 (5,6%) пациентов. Во всех случаях окончательный гемостаз был достигнут эндоскопическим клипированием под общей анестезией (Clavien-Dindo IIIb). В одном случае потребовалась трансфузия свежзамороженной плазмы у пациента, получающего антикоагулянтную терапию по поводу постоянной формы фибрилляции предсердий. Трансфузия эритроцитарной взвеси не потребовалась ни в одном случае. Перфорация стенки желудка в области оперативного вмешательства (эндоскопической диссекции) диагностирована у одной пациентки на 2-е сутки после операции. Данное осложнение потребовало лапаротомии и ушивания перфоративного отверстия желудка. В дальнейшем послеоперационный период протекал гладко.

В данной группе все осложнения были классифицированы как Clavien-Dindo IIIb так как требовали хирургических вмешательств либо эндоскопических манипуляций под общей анестезией.

В позднем послеоперационном периоде (позднее 30 дней) осложнения отмечены у 3 (5,6%) пациентов. У всех этих больных опухоль располагалась в привратнике и в результате рубцовой деформации зоны эндоскопической диссекции возникли стенозы выходного отдела желудка. Двум пациентам успешно выполнены сеансы эндоскопической баллонной дилатации рубцовой стриктуры. У одной больной на 6-ом сеансе эндоскопической баллонной дилатации возник разрыв зоны рубцовой стриктуры и перфорация желудка. Пациентка была прооперирована в экстренном порядке в объеме дистальной субтотальной резекции желудка.

Из 46 пациентов контрольной группы, которым была выполнена ЭДПС, интраоперационные осложнения отмечены у 5 (10,9%) пациентов, из них у 3 (6,6%) пациентов возникли интраоперационные перфорации, а у 2 (3%) кровотечения. Все осложнения были купированы интраоперационно и не потребовали конверсии доступа или гемотрансфузии.

В раннем послеоперационном периоде (до 30 суток) в контрольной группе осложнения отмечены у 3 (6,5%) пациентов. У всех этих пациентов отмечены кровотечения в раннем послеоперационном периоде. Во всех случаях гемостаз достигнут путем эндоскопического клипирования (Clavien-Dindo IIIb). Перфораций в раннем послеоперационном периоде не было ни у одного пациента.

В этой группе осложнения имели схожий с основной группой характер и были также классифицированы как Clavien-Dindo IIIb степени, так как потребовали хирургических вмешательств либо эндоскопических манипуляций под общей анестезией.

В позднем послеоперационном периоде (более 30 дней) осложнения отмечены у 4 (8,7%) пациентов и были представлены рубцовыми стриктурами пилорического канала желудка в области ранее выполненной ЭДПС. Во всех случаях успешно выполнялась эндоскопическая баллонная дилатация. Повторное оперативное вмешательство по поводу рубцовой стриктуры не потребовалось ни одному пациенту. Общая характеристика ранних и поздних осложнений в основной и контрольной группах больных, у которых первичная опухоль удалена методом ЭДПС приведена в таблице 29.

Таблица 29 – Сравнительная оценка осложнений ЭДПС

Тип осложнений	Основная группа (ЭДПС+биопсия сигнального ЛУ) 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.

Из 67 пациентов основной группы 12 пациентам была выполнена лапароскопическая ДСРЖ с лимфодиссекцией D1+/D2 и биопсией СЛУ и одному больному была выполнена лапароскопическая ГЭ с лимфодиссекцией в объеме D1+ и биопсией СЛУ. Ни у одного больного не было послеоперационных осложнений. Конверсия доступа потребовалась в одном случае и была связана с невозможностью обеспечить безопасную операцию у пациента с морбидным ожирением (индекс массы тела 32 кг/м²). Данная конверсия не была связана с введением ИЦЗ и биопсией СЛУ.

ДСРЖ была выполнена 11 из 66 пациентов контрольной группы, ГЭ – 9 пациентам. Осложнения в раннем послеоперационном периоде развились

у 3 (15%) из 20 пациентов. У 2-х пациентов отмечена высокая тонкокишечная непроходимость, потребовавшая релапароскопии. У одного больного была диагностирована несостоятельность швов культи двенадцатиперстной кишки, разлитой перитонит. Пациенту была выполнена релапароскопия, санация и дренирование брюшной полости. Тактика лечения была направлена на формирование наружного дуоденального свища. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 21-сутки послеоперационного периода.

У 2 (10%) пациентов после гастрэктомии в позднем послеоперационном периоде сформировалась стриктура эзофагоэнтероанастомоза. Пациентам выполнялось эндоскопическое бужирование.

Достоверной разницы в частоте послеоперационных осложнений в основной и контрольной группе не выявлено (таблица 30).

Таблица 30 – Сравнительная оценка осложнений резекционных вмешательств

Тип осложнений	Основная группа (ДСРЖ/ГЭ+биопсия сигнального ЛУ) 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. Интраоперационные осложнения, не зарегистрированы ни у одного из этих пациентов. У одного пациента из основной группы течение раннего послеоперационного периода осложнилось несостоятельностью швов культи двенадцатиперстной кишки. Этому пациенту было выполнено дренирование подпеченочного абсцесса под ультразвуковой навигацией, при фистулографии выявлено сообщение с культей двенадцатиперстной кишки. У 1 пациента из контрольной группы на 2-е сутки послеоперационного периода диагностировано внутрибрюшное кровотечение, в связи с чем была выполнена релапароскопия, клипирование сосуда брыжейки тонкой кишки.

Достоверной разницы в частоте послеоперационных осложнений в основной и контрольной группе не выявлено (таблица 31).

Таблица 31 – 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.

Глава 4

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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 компьютерная томография и эндоскопическая ультрасонография. Имеет принципиальное значение понимание не только глубины инвазии опухоли (сT1 в отличии от сT2-4), но и состояния регионарных ЛУ (сN0 в сравнении с сN+). Метаанализ Puli et al., выполненный с 1986 года по 2006 год, показал более высокую точность ЭУС для оценки глубины инвазии опухоли при местнораспространенном РЖ, в сравнении с ранним РЖ. Систематический обзор Kelly et al. [17] показал, что ЭУС лучше подходит для стадирования первичной опухоли, чем для поиска метастатических ЛУ. Очевидно, что частота метастатического поражения ЛУ напрямую связана с глубиной инвазии опухоли. Так, доля метастазов в регионарных ЛУ при РЖ T1a-T1b(sm1) стадий не превышает 5%, при T1bsm2-3 – колеблется в пределах 20%, тогда как при глубине инвазии T2 (инвазия мышечного слоя) может достигать 40% [88]. Согласно метаанализу, проведенному S. Yang et al. на основании 24 исследований, частота метастатического поражения ЛУ при раннем РЖ колеблется от 13 до 33%. Такая разница в показателях может быть обусловлена раздельным анализом частоты метастазирования раннего РЖ в зависимости от гистологического типа опухоли и глубины инвазии [100]. В настоящем исследовании, куда были включены только пациенты со стадией сT1N0, метастазы в ЛУ были выявлены у 12 (20,3%) из 59 пациентов, что соответствует вышеописанным данным.

В некоторых других метаанализах [69] эффективность стадирования ЭУС для стадии T и N сравнивалась с эффективностью других методов визуализации,

таких как ультразвуковое исследование брюшной полости, магнитно-резонансная томография и КТ. Эти 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. В этой связи представляется весьма перспективной методика биопсии сигнальных ЛУ, ранее протестированная и внедренная в клиническую практику при меланоме кожи и раке молочной железы [86].

Мы ожидаем, что методика биопсии СЛУ при РЖ позволит нам находить первый метастатический ЛУ на пути лимфогенного метастазирования РЖ, у нас будет простой и эффективный способ визуализации и забора этого ЛУ, у нас будет метод экспресс патоморфологического исследования ЛУ.

По результатам метаанализов зарубежных исследований частота обнаружения СЛУ составила от 92% до 97% [39, 46]. В нашем исследовании частота обнаружения СЛУ составила 83,6%. Несколько более низкая частота обнаружения СЛУ связана с тем, что в подавляющем большинстве исследований, в отличие от настоящего, использовался двойной метод контрастирования, как наиболее точный. Более того, многоцентровое проспективное исследование JCOG0302, проведенное в Японии было остановлено из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов. Одной из причин стало применение метода контрастирования только красителем [54]. Кроме того, большинство исследований, посвященных биопсии СЛУ при РЖ были проведены в Японии и Южной Корее, где пациенты имеют более низкий индекс массы тела, по сравнению с Европейской популяцией, а висцеральное ожирение, что очевидно, является негативным фактором как лимфодиссекции, так и биопсии СЛУ [129]. Более того, ИЦЗ хуже распознается невооруженным глазом по сравнению с синими красителями [14].

Случаи ложноотрицательной диагностики вызывают особую тревогу при биопсии СЛУ при РЖ, поскольку локальные методики лечения без

лимфодиссекции в такой ситуации чреваты локорегионарными рецидивами. На сегодняшний день нам представляются как минимум две причины ложноотрицательных результатов.

Во-первых, индикаторное вещество может не попасть в некоторые метастатические ЛУ. Остается открытым вопроса о «прыгающих» и «пропущенных» метастазах. Сообщалось, что среди больных с метастазами в ЛУ частота «прыгающих» метастазов достигала 11%, в то время как среди больных РЖ на ранних стадиях эта доля составляла около 2,8%. При этом у большинства больных с «прыгающими» метастазами были метастазы в ЛУ 7-й, 8-й и 9-й групп [110]. «Прыгающие» метастазы и разнонаправленный лимфатический отток могут быть связаны с размером опухоли, ее расположением и другими факторами. Соответствующие исследования показали, что риск «прыгающих» метастазов и разнонаправленного лимфатического оттока увеличивался пропорционально максимальному диаметру опухоли, особенно когда размер опухоли при раннем РЖ превышал 4 см [110, 115]. Таким образом, критерием включения в продолжающееся исследование SENORITA является наличие раннего РЖ с размером опухоли менее 3 см [90]. В ходе исследований было установлено, что частота «прыгающих» метастазов была выше (до 29%) когда опухоли располагались в нижней трети желудка и в области малой кривизны [115]. Связь между дифференцировкой опухоли и «прыгающими» метастазами не была выявлена [105, 110]. В ходе дальнейшего исследования было установлено, что метастазы вне СЛУ без вовлечения самих сигнальных ЛУ встречались только лишь у 3,4% пациентов с РЖ cT1-2N0 [90]. Кроме того, большинство этих метастазов вне СЛУ, пропущенных при биопсии СЛУ, располагались в одном и том же лимфатическом бассейне [90]. В нашем исследовании так же был один пациент с «прыгающим» метастазом. СЛУ у этого пациента располагался в 3 группе, а метастатический ЛУ был выявлен в 7 группе ЛУ, что соответствует одному лимфатическому бассейну. Известно, что схема лимфооттока от желудка сложна и разнонаправленна. Кроме того, в некоторых случаях структура лимфатических сосудов и ЛУ разрушается из-за метастазирования

и индикаторное вещество может не попадать в метастатические ЛУ. В такой ситуации можно «пропустить» метастатический ЛУ. Так и в нашем исследовании был пациент, у которого не было отмечено распространение ИЦЗ за пределы стенки желудка в течение 60 минут. При патоморфологическом исследовании операционного материала у него были выявлены метастазы в регионарных ЛУ и опухолевые эмболы в лимфатических протоках, что по всей видимости и стало препятствием для распространения красителя.

В 2003 г. Miwa et al. впервые предложили концепцию диссекции бассейна СЛУ (sentinel basin dissection, SBD). В соответствии с направлением лимфатического оттока лимфатические компартменты желудка были разделены на пять зон: бассейн левой желудочной артерии, бассейн правой желудочной артерии, бассейн левой желудочно-сальниковой артерии, бассейн правой желудочно-сальниковой артерии и бассейн задней желудочной артерии. В целом, существует два метода забора сигнальных ЛУ, а именно метод pick-up и диссекция бассейна сигнальных ЛУ. Метод pick-up подразумевает удаление только «горячих» или светящихся ЛУ, в то время как диссекция бассейна сигнальных ЛУ подразумевает диссекцию бассейнов единым блоком, включая светящиеся или «горячие» ЛУ, жировую клетчатку и лимфатические сосуды. Из-за «прыгающих» метастазов метод pick-up может привести к высокой частоте ложноотрицательных результатов. Во многих исследованиях также проводилось сравнение эффективности двух подходов и полученные результаты показывают, что диссекция бассейна сигнальных ЛУ может значительно повысить чувствительность обнаружения сигнального ЛУ по сравнению с pick-up методом, с 50-54,8% до 92,3-96% [90]. Однако, есть некоторые практические трудности, связанные с диссекцией бассейна СЛУ. Во-первых, более чем у половины пациентов имеется два-три бассейна СЛУ [47]. У этих пациентов диссекция бассейна сигнальных ЛУ приближается к лимфодиссекции в объеме D1 и выполнение орагносохраняющей операции может быть невозможным из-за недостаточного кровоснабжения. Во-вторых, диссекция бассейна сигнальных ЛУ увеличивает количество ЛУ, требующих интраоперационного

патологоанатомического исследования, что увеличивает длительность операции. В нашем исследовании для увеличения чувствительности всем пациентам биопсия сигнальных ЛУ выполнялась путем диссекции сигнального лимфатического бассейна.

Второй причиной, влияющей на частоту ложноотрицательных результатов, является недостоверность интраоперационных методов диагностики, что является еще одной значимой причиной ложноположительных случаев. Чтобы определить, есть ли метастатическое поражение сигнального ЛУ, необходимо иметь точный и быстрый метод интраоперационной диагностики. В большинстве ранее проведенных исследований оценка сигнальных ЛУ проводилась интраоперационно по замороженным срезам с окрашиванием гематоксилином и эозином, но даже при оптимальных условиях чувствительность составляла всего лишь около 85%, при этом 15-20% метастазов не могли быть диагностированы интраоперационно, а частота ложноотрицательных результатов составляла от 11,1% до 53,8% [90]. Многоцентровое проспективное исследование JCOG0302, проведенное в Японии, как уже говорилось ранее, было прекращено из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов и дальнейший анализ показал, что одной из основных причин была ненадежность интраоперационного патоморфологического исследования, в следствие срезов, выполненных в одной плоскости [54]. В связи с вышесказанным мы в настоящем исследовании отказались от выполнения интраоперационного исследования ЛУ, предпочтя ему тотальное патоморфологическое исследование жировой клетчатки с ЛУ в плановом порядке.

По данным мировой литературы факторами риска метастатического поражения ЛУ при раннем РЖ так же является низкая дифференцировка, подслизистая инвазия, размер опухоли и лимфоваскулярная инвазия [92, 93, 100, 101]. В нашем исследовании статистически значимыми факторами риска метастатического поражения региона ЛУ явилась низкая дифференцировка опухоли, что соответствует результатам других исследований, и локализация опухоли на передней стенке желудка. Однако, мы не нашли в литературе

указаний на зависимость частоты метастазирования в ЛУ от локализации опухоли. Что касается подслизистой инвазии и размеров опухоли наше исследование не выявило зависимости данных факторов на частоту метастазирования в регионарные ЛУ. Возможно, это связано с недостаточно большим количеством случаев в нашем исследовании по сравнению с исследованиями, проведенными в странах Восточной Азии. Лимфоваскулярная инвазия в нашем исследовании была выявлена у одного больного, у которого было метастатическое поражение ЛУ. Этих данных недостаточно для статистической обработки, однако, они не противоречат данным мировой литературы.

Ответы на вопросы об особенностях лимфооттока при РЖ всегда носили как фундаментальный (научный), так и сугубо прикладной характер, влияющий на объем лимфодиссекции. S. Kinami et al. провели наиболее крупное исследование по изучению лимфооттока при разных локализациях опухолей желудка у 348 пациентов с ранним РЖ. Ими было показано, что бассейн левой желудочной артерии является основным, независимо от того в каком отделе желудка локализуется опухоль. В нашем исследовании сигнальный ЛУ располагался в бассейне ЛЖА в 52,3% (34 из 65 пациентов) случаев. При локализации опухоли в верхней 1/3 тела желудка ток лимфы чаще всего распространялся на бассейн левой желудочной артерии (94,9%), а в нашем исследовании в 100% случаев. При локализации опухоли в нижней 1/3 тела желудка чаще всего лимфоотток осуществлялся в бассейн правой желудочно-сальниковой артерии (88,2%), левой желудочной артерии (62,7%) и правой желудочной артерии (51,8%). В нашем исследовании при локализации опухоли в нижней 1/3 тела желудка также лимфоотток чаще был направлен в бассейн правой желудочно-сальниковой артерии (50%) и левой желудочной артерии (36,8%). Было доказано, что ток лимфы из средней 1/3 тела желудка разнонаправлен и не имеет никаких зависимостей [97]. Полученные исследователями данные полностью совпадают с результатами, полученными при выполнении настоящей работы.

Для оценки безопасности метода проводилось сравнение количества и характера послеоперационных осложнений метода биопсии сигнальный ЛУ и стандартных оперативных вмешательств: ЭДПС, ДСРЖ, ГЭ. Все возникшие осложнения как в группе эндоскопических вмешательств, так и в группе резекционных вмешательств, были связаны непосредственно с самими операциями, а не с биопсией сигнальных ЛУ. Однако, мы хотели бы обратить внимание на случай перфорации желудка в раннем послеоперационном периоде у пациентки, которой была выполнена ЭДПС с биопсией сигнальных ЛУ. У этой пациентки эндоскопически была удалена опухоль по малой кривизне желудка и жировая клетчатка с ЛУ бассейна левой желудочной артерии (со скелетизацией малой кривизны желудка). Мы не исключаем, что данное осложнение могло возникнуть в результате ишемии малой кривизны желудка.

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 является 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 флюоресцентной 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 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
- РМЖ – рак молочной железы
- СЛУ – сигнальные лимфатические узлы
- ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта / Е.М. Аксель // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 5-11. – doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11.
2. Атлас онкологических операций / под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова, А.И. Пачеса. – Москва, Медицина, 1987. – 536 с.
3. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В., Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2019. – 236 с.
4. Мельников, А.В. Клиника рака желудка / А.В. Мельников. – Ленинград: Медгиз, 1960. – 368 с.
5. Одинцова, И.Н. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире / И.Н. Одинцова, Л.Ф. Писарева, А.В. Хряпенов // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Т. 5, № 5. – С. 95-101.
6. Патент № 2743221 Российская Федерация. Способ определения типа рака желудка по классификации Lauren методом компьютерной томографии: № 2020133494, заявл. 12.10.2020; опубл. 16.02. 2021 / Амелина И.Д., Нестеров Д.В., Шевкунов Л.Н., Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Артемьева А.С. – 4 с.
7. Рак желудка : клинические рекомендации / Н.С. Бесова, А.Е. Калинин, С.Н. Неред. – Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2020. – 58 с.
8. Российская Федерация. Правительство. Об утверждении Региональной программы Санкт-Петербурга «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2019-2024 годы : распоряжение Правительства Санкт-Петербурга № 21-рп от

- 28.06.2019 // Правительство Санкт-Петербурга. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.
9. Скоропад, В.Ю. Ранний рак желудка (pT1): факторы прогноза, закономерности лимфогенного метастазирования, результаты хирургического лечения / В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов // Материалы IX Российского онкологического конгресса. – Москва, 2005. – С. 38-41.
 10. Такулов, У.Т. Рост и пути лимфогенного распространения рака желудка / У.Т. Такулов. – Орджоникидзе, 1962. – 188 с.
 11. Харитонов, М.Ю. Местно-распространенный рак (Обзор литературы) / М.Ю. Харитонов, Т.Т. Борбашев, А.К. Тойгонбеков // Вестник КРСУ. – 2016. – Т. 16, № 11. – С. 154-157.
 12. A case report of gastric linitis plastica diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration / S. Muraoka, K. Tsuchida, M. Iwasaki [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 50. – P. e8937.
 13. A Multi-institutional, Prospective, Phase II Feasibility Study of Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for Locally Advanced Gastric Cancer (JLSSG0901) / N. Inaki, T. Etoh, T. Ohyama [et al.] // *World J. Surg.* – 2015. – Vol. 39. – P. 2734-2741.
 14. A new stage of sentinel node navigation surgery in early gastric cancer / T. Fujimura, S. Fushida, T. Tsukada [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2015. – Vol. 18. – P. 210-217.
 15. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer / C.S. Robertson, S.C. Chung, S.D. Woods [et al.] // *Ann. Surg.* – 1994. – Vol. 220. – P. 176-182.
 16. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer / R. Cardoso, N. Coburn, R. Seevaratnam, R. Sutradhar // *Gastric Cancer*. – 2012. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. S19-S26.
 17. A systematic review of staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma / S. Kelly, K.M. Harris, E. Berry [et al.] // *Gut*. – 2001. – Vol. 49. – P. 534-539.

18. Accuracy of multidetector-row computed tomography in the preoperative diagnosis of lymph node metastasis in patients with gastric cancer / K. Kubota, A. Suzuki, H. Shiozaki [et al.] // *Gastrointest Tumors*. – 2017. – Vol. 3. – P. 163-170. – doi: 10.1159/000454923.
19. Anemia after gastrectomy in long-term survivors of gastric cancer: a retrospective cohort study / J.H. Jun, J.E. Yoo, J.A. Lee [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol. 28. – P. 162-168.
20. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery / M. Hiratsuka, I. Miyashiro, O. Ishikawa [et al.] // *Surgery*. – 2001. – Vol. 129. – P. 335-340.
21. 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 / J.Y. Park, Y.W. Kim, K.W. Ryu [et al.] // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16. – P. 340.
22. 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 / J. Fujita, M. Takahashi, T. Urushihara [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2016. – Vol. 19. – P. 302-311.
23. Chen J. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: a single institutional experience from China / J. Chen, G. Zhao, Y. Wang // *World J. Surg. Oncology*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 57. – doi: 10.1186/s12957-020-01834-7.
24. Clinical analysis of Billroth I and Billroth II subtotal gastric resections / H.G. Moore, R.J. Schlosser, J.K. Stevenson [et al.] // *AMA Arch. Surg.* – 1953. – Vol. 67, № 1. – P. 4-22.
25. Clinical application and outcomes of sentinel node navigation surgery in patients with early gastric cancer / T. Arigami, Y. Uenosono, S. Yanagita [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 75607-75616.

26. Clinical significance of lymph node micrometastasis in gastric cancer / T. Arigami, Y. Uenosono, S. Yanagita [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 515-521.
27. Clinical significance of lymph node micrometastasis in T1N0 early gastric cancer / G. Lou, J. Dong, J. Du [et al.] // *Math. Biosci. Eng.* – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. 3252-3259. – doi: 10.3934/mbe.2020185.
28. Comparative study of the subserosal versus submucosal dye injection method for sentinel node biopsy in gastric cancer / J.H. Lee, K.W. Ryu, C.G. Kim [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 31. – P. 965-968.
29. Comparison between 7th and 8th edition of AJCC TNM staging system for gastric cancer: old problems and new perspectives / L. Marano, A. D'Ignazio, F. Cammillini [et al.] // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 4. – P. 22.
30. Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer / J. Choi, S.G. Kim, J.P. Im [et al.] // *Endoscopy.* – 2010. – Vol. 42, № 9. – P. 705-713.
31. Computed tomography with a stomach protocol and virtual gastroscopy in the staging of gastric cancer: an initial experience / M. Almeida, L. Verza, A. Bitencourt [et al.] // *Radiologia Brasileira.* – 2018. – Vol. 51, № 4. – P. 211-217.
32. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries / C. Allemani, T. Matsuda, V. Di Carlo [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, № 10125. – P. 1023-1075.
33. CT gastrography «wall-carving technique» of gastric cancer: impact of contrast enhancement based on layer depth / D. Tsurumaru, Y. Nishimuta, T. Muraki [et al.] // *Japanese J. Radiology.* – 2019. – Vol. 37, № 8. – P. 597-604.
34. Degiuli, M. Survival of early gastric cancer in a specialized European Center. Which Lymphadenectomy is necessary? / M. Degiuli, F. Calvo // *World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 2193-2203.

35. Detection of sentinel nodes and micrometastases using radioisotope navigation and immunohistochemistry in patients with gastric cancer / Y. Uenosono, S. Natsugoe, K. Ehi [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 92. – P. 886-889.
36. Diagnosis of the invasion depth of gastric cancer using MDCT with virtual gastroscopy: comparison with staging with endoscopic ultrasound / K. Furukawa, R. Miyahara, A. Itoh [et al.] // *AJR.* – 2011. – Vol. 197, № 4. – P. 867-875.
37. Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy using indocyanine green and infrared or fluorescent imaging in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / D. Skubleny, J.T. Dang, S. Skulsky [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2018. – Vol. 32. – P. 2620-2631.
38. Diagnostic value of near-infrared or fluorescent indocyanine green guided sentinel lymph node mapping in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis / M. He, Z. Jiang, C. Wang [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 118. – P. 1243-1256.
39. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis / Z. Wang, Z.Y. Dong, J.Q. Chen, J.L. Liu // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 1541-1550.
40. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 240. – P. 205-213.
41. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in reducing gastric cancer mortality / J.K. Jun, K.S. Choi, H.Y. Lee [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 152. – P. 1319-1328.e7.
42. Establishment and verification of a nomogram for predicting the risk of lymph node metastasis in early gastric cancer / Z. Wang, J. Liu, Y. Luo [et al.] // *Rev. Esp. Enferm Dig.* – 2021. – Vol. 113, № 6. – P. 411-417. – doi: 10.17235/reed.2020.7102/2020.
43. Evaluation of sentinel node concept in gastric cancer based on lymph node micrometastasis determined by reverse transcription-polymerase chain reaction /

- T. Arigami, S. Natsugoe, Y. Uenosono [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243. – P. 341-347.
44. Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group trial / H.H. Hartgrink, C.J.H. van de Velde, H. Putter [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 11. – P. 2069-2077.
45. Factors affecting the quality of life of patients after gastrectomy as assessed using the newly developed PGSAS-45 scale: A nationwide multi-institutional study / K. Nakada, M. Takahashi, M. Ikeda [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 8978-8990.
46. Feasibility and diagnostic performance of dual-tracer-guided sentinel lymph node biopsy in cT1-2N0M0 gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of diagnostic studies / L. Huang, T. Wei, J. Chen, D. Zhou // *World J. Surg. Oncol.* – 2017. – Vol. 15. – P. 103.
47. Feasibility of laparoscopic sentinel basin dissection for limited resection in early gastric cancer / J.H. Lee, K.W. Ryu, M.C. Kook [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 98. – P. 331-335.
48. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning / H.J. Kim, A.Y. Kim, S.T. Oh [et al.] // *Radiology.* – 2005. – Vol. 236, № 3. – P. 879-885.
49. Global Cancer Observatory: Cancer Today [homepage on the internet] / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et al.]. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 2022 Jul 27]. – URL: <https://gco.iarc.fr/today>.
50. Global Cancer Observatory: Cancer Today / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et al.]. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. – URL: <https://gco.iarc.fr/today> (по состоянию на февраль 2021 г.).
51. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249.

52. Hamashima, C. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening / C. Hamashima // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 48. – P. 673-683.
53. Hertz, A.F. The cause and treatment of certain unfavorable after-effects of gastroenterostomy / A.F. Hertz // *Ann. Surg.* – 1913. – Vol. 58, № 4. – P. 466-472.
54. 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 / I. Miyashiro, M. Hiratsuka, M. Sasako [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2014. – Vol. 17. – P. 316-323.
55. Identification of lymph node metastasis by computed tomography in early gastric cancer / J. Wei, Y. Zhang, Z. Wang [et al.] // *Chin. J. Cancer Res.* – 2021. – Vol. 33, № 6. – P. 671-681. – doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2021.06.04.
56. Impact of postoperative TNM stages after neoadjuvant therapy on prognosis of adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction tumours / M. Thomaschewski, R. Hummel, E. Petrova [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, № 13. – P. 1429-1439.
57. Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer / H. Nimura, N. Narimiya, N. Mitsumori [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2004. – Vol. 91. – P. 575-579.
58. Ingestion of difructose anhydride III, a non-digestible disaccharide, improves postgastrectomy osteopenia in rats / K. Shiga, M. Nishimukai, F. Tomita, H. Hara // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41, № 10. – P. 1165-1173.
59. Ingestion of Epilactose, a Non-digestible Disaccharide, Improves Postgastrectomy Osteopenia and Anemia in Rats through the Promotion of Intestinal Calcium and Iron Absorption / T. Suzuki, M. Nishimukai, A. Shinoki [et al.] // *J. Agricultural Food Chemistry.* – 2010. – Vol. 58, № 19. – P. 10787-10792. – doi: 10.1021/jf102563y.
60. Is endoscopic ultrasonography indispensable in patients with early gastric cancer prior to endoscopic resection? Surgical / J. Choi, S.G. Kim, J.P. Im [et al.] // *Endoscop.* – 2010. – Vol. 24, № 12. – P. 3177-3185.

61. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies / K.W. Ryu, B.W. Eom, B.H. Nam [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 104. – P. 578-584.
62. Japanese classification of gastric carcinoma / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* – 3rd English edition. – 2011. – Vol. 14. – P. 101-112.
63. Japanese classification of gastric carcinoma – response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* – 2nd English edition. – 2001. – Vol. 4, № 1. – P. 1-8.
64. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* – 2011. – Vol. 14. – P. 113-123.
65. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 1-19. – doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
66. Japanese Research Society for Gastric Cancer: The general rules for gastric cancer study // *Jpn. J. Surg.* – 1963. – Vol. 16. – P. 121-123.
67. Kim, D.J. Is lymph node size a reliable factor for estimating lymph node metastasis in early gastric cancer? / D.J. Kim, W. Kim // *J. Gastric Cancer.* – 2018. – Vol. 18. – P. 20-29.
68. Korean Gastric Cancer Association – Led Nationwide Survey on Surgically Treated Gastric Cancers in 2019 / Information Committee of the Korean Gastric Cancer Association // *J. Gastric Cancer.* – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 221-235. – doi: 10.5230/jgc.2021.21.e27.
69. Kwee, R.M. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer / R.M. Kwee, T.C. Kwee // *Gastric Cancer.* – 2009. – Vol. 12. – P. 6-22. – doi: 10.1007/s10120-008-0492-5.
70. Laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with sentinel node mapping for early gastric cancer / H. Takeuchi, T. Oyama, S. Kamiya [et al.] // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35. – P. 2463-2471.

71. Large-scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer / S. Mine, T. Sano, K. Tsutsumi [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2010. – Vol. 211, № 5. – P. 628-636.
72. Lee, H.J. Clinicopathological Analysis for Recurrence of Early gastric cancer / H.J. Lee, Y.H. Kim, W.H. Kim // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 33, № 5. – P. 209-214.
73. Life prognosis of sentinel node navigation surgery for early-stage gastric cancer: Outcome of lymphatic basin dissection / S. Kinami, N. Nakamura, T. Miyashita [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27, № 46. – P. 8010-8030. – doi: 10.3748/wjg.v27.i46.8010.
74. Local resection of the stomach for gastric cancer / S. Kinami, H. Funaki, H. Fujita [et al.] // *Surg. Today.* – 2017. – Vol. 47. – P. 651-659.
75. Long-Term Oncologic Outcomes of Laparoscopic Sentinel Node Navigation Surgery in Early Gastric Cancer: A Single-Center, Single-Arm, Phase II Trial / D.J. Park, Y.S. Park, S.Y. Son [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25. – P. 2357-2365.
76. Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by postgastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS-45): a nationwide multi-institutional study / N. Takiguchi, M. Takahashi, M. Ikeda [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2015. – Vol. 18. – P. 407-416.
77. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients / K. Maruyama, P. Gunven, K. Okabayashi [et al.] // *Ann. Surg.* – 1989. – Vol. 210. – P. 596-602.
78. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using ^{99m}Tc tin colloid in gastric cancer / M.C. Kim, H.H. Kim, G.J. Jung [et al.] // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 239, № 3. – P. 383-387.
79. Machella, T.E. The mechanism of the post-gastrectomy “dumping” syndrome / T.E. Machella // *Ann. Surg.* – 1949. – Vol. 130, № 2. – P. 145-159.

80. Meta-Analysis of D1 Versus D2 Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma / M.A. Memon, M.S. Subramanya, S. Khan [et al.] // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 253, № 5. – P. 900-911. – doi: 10.1097/SLA.0b013e318212bff6.
81. Mocellin, S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer / S. Mocellin, S. Pasquali // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015, № 2. – P. CD009944. – doi: 10.1002/14651858.CD009944.pub2.
82. Molecular detection of sentinel node micrometastases in patients with clinical N0 gastric carcinoma with real-time multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction assay / Y. Shimizu, H. Takeuchi, Y. Sakakura [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 469-477.
83. Multicenter study evaluating the clinical performance of the OSNA assay for the molecular detection of lymph node metastases in gastric cancer patients / K. Kumagai, N. Yamamoto, I. Miyashiro [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2014. – Vol. 17. – P. 273-280.
84. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node detection in gastric cancer: A pilot study / Q.R. Tummers, L.S. Boogerd, W.O. deSteur [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 3644-3651.
85. New method of indocyanine green fluorescence sentinel node mapping for early gastric cancer / H. Ohdaira, M. Yoshida, S. Okada [et al.] // *Ann. Med. Surg. (Lond).* – 2017. – Vol. 20. – P. 61-65.
86. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid / E.A. Gould, T. Winship, P.H. Philbin [et al.] // *Cancer.* – 1960. – Vol. 13. – P. 77-78.
87. Occult Tumor Cells in Lymph Nodes of Patients with Gastric Cancer: A Systematic Review on Their Prevalence and Predictive Role / A. Tavares, M. Monteiro-Soares, F. Viveiros [et al.] // *Oncology.* – 2015. – Vol. 89. – P. 245-254.
88. 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.
89. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial / A. Cuschieri, S. Weeden, J. Fielding [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 79. – P. 1522-1530.
 90. Practical intraoperative pathologic evaluation of sentinel lymph nodes during sentinel node navigation surgery in gastric cancer patients – Proposal of the pathologic protocol for the upcoming SENORITA trial / J.Y. Park, M.C. Kook, B.W. Eom [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 25. – P. 139-146.
 91. Prediction of lymph node metastasis and sentinel node navigation surgery for patients with early-stage gastric cancer / A. Shida, N. Mitsumori, H. Nimura [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 7431-7439.
 92. Predictive factors for lymph node metastasis in patients with poorly differentiated early gastric cancer / B.R. Pang, Z.L. Zhu, C. Li [et al.] // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. – 2019. – Vol. 22, № 5. – P. 446-450. Chinese. – doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.05.010.
 93. Predictive Factors for Lymph Node Metastasis in Undifferentiated Early Gastric Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis / X. Zhao, A. Cai, H. Xi [et al.] // *J. Gastrointest Surg.* – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 700-711. – doi: 10.1007/s11605-017-3364-7.
 94. Prospective feasibility study for single-tracer sentinel node mapping by ICG (indocyanine green) fluorescence and OSNA (one-step nucleic acid amplification) assay in laparoscopic gastric cancer surgery / Y. Shoji, K. Kumagai, S. Kamiya [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2019. – Vol. 22, № 4. – P. 873-880. – doi: 10.1007/s10120-018-00919-3.
 95. Prospective randomized controlled trial (phase III) to comparing laparoscopic distal gastrectomy with open distal gastrectomy for gastric adenocarcinoma (KLASS 01) / H.H. Kim, S.U. Han, M.C. Kim [et al.] // *J. Korean Surg. Soc.* – 2013. – Vol. 84. – P. 123-130.

96. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach, ver.4.0 / College of American pathologist, 2018. – URL: https://documents.cap.org/protocols/Stomach_4.2.1.0.REL_CAPCP.pdf.
97. PTD classification: proposal for a new classification of gastric cancer location based on physiological lymphatic flow / S. Kinami, T. Fujimura, E. Fushida [et al.] // Japan Soc. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 13, № 4. – P. 320-329. – doi: 10.1007/s10147-007-0755-x.
98. Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer / C.W. Wu, C.A. Hsiung, M.C. Hsieh [et al.] // Br. J. Surg. – 2004. – Vol. 91. – P. 283-287.
99. Reconstruction method as an independent risk factor for the postoperative decrease in hemoglobin in stage I gastric cancer / T. Imamura, S. Komatsu, D. Ichikawa [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 31, № 5. – P. 959-964.
100. Relationship between histological mixed-type early gastric cancer and lymph node metastasis: A systematic review and meta-analysis / S. Yang, X. Gu, R. Tao [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, № 4. – P. e0266952. – doi: 10.1371/journal.pone.0266952.
101. Risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer without lymphatic invasion after endoscopic submucosal dissection / Y.J. Oh, D.H. Kim, W.H. Han [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2021. – Vol. 47, № 12. – P. 3059-3063. – doi: 10.1016/j.ejso.2021.04.029.
102. Rogers, C. Postgastrectomy nutrition / C. Rogers // Nutr. Clin. Pract. – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 126-136.
103. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703) / H. Katai, M. Sasako, H. Fukuda [et al.] // Gastric Cancer. – 2010. – Vol. 13. – P. 238-244.
104. Safety of Laparoscopic Sentinel Basin Dissection in Patients with Gastric Cancer: an Analysis from the SENORITA Prospective Multicenter Quality Control

- Trial / J.Y. An, J.S. Min, Y.J. Lee [et al.] // *J. Gastric. Cancer.* – 2018. – Vol. 18. – P. 30-36.
105. Sentinel lymph node and skip metastases in gastric cancer: a prospective study / Z. Su, K. Shu, M. Zheng [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2013. – Vol. 60. – P. 1513- 1518.
106. Sentinel lymph node mapping of the gastrointestinal tract by using invisible light / E.G. Soltesz, S. Kim, S.W. Kim [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 386-396.
107. Sentinel lymph node navigation surgery for early stage gastric cancer / N. Mitsumori, H. Nimura, N. Takahashi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 5685-5693.
108. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection / U. Veronesi, V. Galimberti, L. Mariani [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 41. – P. 231-237.
109. Sentinel node biopsy using intravital blue dye: An useful technique for identification of skip metastases in gastric cancer / T. Jr. Bara, S. Gurzu, I. Jung [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98. – P. e14951.
110. Sentinel node mapping and skip metastases in patients with early gastric cancer / S.E. Lee, J.H. Lee, K.W. Ryu [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 603-608.
111. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan / Y. Kitagawa, H. Takeuchi, Y. Takagi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 3704-3710.
112. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging during laparoscopic surgery in gastric cancer / Y. Tajima, M. Murakami, K. Yamazaki [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1787-1793.
113. Sentinel Node Mapping Using a Fluorescent Dye and Visible Light During Laparoscopic Gastrectomy for Early Gastric Cancer: Result of a Prospective Study From a Single Institute / C.M. Lee, S. Park, S.H. Park [et al.] // *Ann. Surg.* – 2017. – Vol. 265. – P. 766-773.

114. Sentinel node mapping with indocyanine green (ICG) and infrared ray detection in early gastric cancer: an accurate method that enables a limited lymphadenectomy / W. Kelder, H. Nimura, N. Takahashi [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 36. – P. 552-558.
115. Sentinel Node Navigation Surgery for Early Gastric Cancer: Analysis of Factors Which Affect Direction of Lymphatic Drainage / A. Shida, N. Mitsumori, S. Fujioka [et al.] // *World J. Surg.* – 2018. – Vol. 42. – P. 766-772.
116. Seo, G.H. Osteoporosis and fracture after gastrectomy for stomach cancer / G.H. Seo, H.Y. Kang, E.K. Choe // *Medicine.* – 2018. – Vol. 97, № 17. – P. e0532.
117. Solitary lymph node metastasis in gastric cancer. Citation / C. Li, S. Kim, J.F. Lai [et al.] // *J. Gastrointestinal Surg.* – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 550-554.
118. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial / I. Songun, H. Putter, E. Kranenbarg [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 439-449.
119. Symeonidis, D. Techniques and Current Role of Sentinel Lymph Node (SLN) Concept in Gastric Cancer Surgery / D. Symeonidis, K. Tepetes // *Front Surg.* – 2018. – Vol. 5. – P. 77.
120. Takeuchi, H. New sentinel node mapping technologies for early gastric cancer / H. Takeuchi, Y. Kitagawa // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 522-532.
121. Tani, T. Sentinel lymph node navigation surgery for gastric cancer: Does it really benefit the patient? / T. Tani, H. Sonoda, M. Tani // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 2894-2899.
122. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma / D. Morton, D. Wen, J. Wong [et al.] // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol. 1272. – P. 339344.
123. The prevalence and clinical significance of postgastrectomy anemia in patients with early-stage gastric cancer: A retrospective cohort study / J.-H. Kim, Y.-J. Bae, K.-H. Jun, H.-M. Chin // *Int. J. Surg.* – 2018. – Vol. 52. – P. 61-66. – doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.037.

124. The prognostic impact of occult lymph node metastasis in node-negative gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / J.Y. Huang, Y.Y. Xu, M. Li [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 3927-3934.
125. The utility of rapid diagnosis of lymph node metastasis in gastric cancer using a multiplex real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay / S. Yanagita, S. Natsugoe, Y. Uenosono [et al.] // *Oncology.* – 2009. – Vol. 77. – P. 205-211.
126. Tovey, F.I. Post-gastrectomy patients need to be followed up for 20-30 years / F.I. Tovey, M. Hobsley // *World J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 45-48.
127. Transectional gastrectomy: an old but renewed concept for early gastric cancer / T. Fujimura, S. Fushida, M. Kayahara [et al.] // *Surg. Today.* – 2010. – Vol. 40. – P. 398-403.
128. Usefulness of invasion and indication for endoscopic treatment of early gastric cancer / R. Mouri, S. Yoshida, S. Tanaka [et al.] // *Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43, № 4. – P. 318-322.
129. Value of sentinel lymph node mapping using a blue dye-only method in gastric cancer: a single-center experience from North-East Hungary / D. Toth, Z. Kincses, J. Plosz [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2011. – Vol. 14. – P. 360-364.
130. Vecht, J. The dumping syndrome. Current insights into pathophysiology, diagnosis and treatment / J. Vecht, A.A. Masclee, C.B. Lamers // *Scand J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 223, Suppl. – P. 21-27.
131. Vergadis, C. Is accurate N-staging for gastric cancer possible? / C. Vergadis, D. Schizas // *Front Surg.* – 2018. – Vol. 5. – P. 41.
132. Wallensten, S. Results of the surgical treatment of peptic ulcer by partial gastrectomy according to Billroth I and II methods; a clinical study based on 1256 operated cases / S. Wallensten // *Acta Chir. Scand.* – 1954. – Vol. 191, Suppl. – P. 1-161.
133. What is the accuracy of sentinel lymph node biopsy for gastric cancer? A systematic review / R. Cardoso, A. Bocicariu, M. Dixon [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2012. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. S48-59.

134. Zytoon, A.A. Diagnosis of gastric cancer by MDCTgastrography: diagnostic characteristics and management potential / A.A. Zytoon, S.I.B. El-Atfey, S. Hassanein // Egyptian J. of Radiology and Nuclear Medicine. – 2020. – Vol. 51. – P. 30.