

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ЛАПАРОСКОПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

В.А. Лукин, Е.В. Филоненко, Л.А. Вашакмадзе
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, г. Москва

Резюме

В статье представлены результаты флюоресцентной лапароскопии у 60 больных раком желудка, наблюдавшихся в МНИОИ им. П.А. Герцена. У всех пациентов был диагностирован рак желудка III стадии. Недифференцированный рак был у 3 (5%) пациентов, перстневидноклеточный рак – у 42 (70%), низкодифференцированная аденокарцинома – у 15 (25%). Флюоресцентное исследование проводили с использованием флюоресцентного лапароскопа фирмы Карл Шторц (Германия) в диапазоне длин волн 380-460 нм через 3 ч после приема внутрь раствора препарата аласенс в дозе 30 мг/кг. В ходе исследования производили осмотр париетальной и висцеральной брюшины, большого сальника с инструментальной ревизией органов малого таза. В статье подробно изложена методика проведения флюоресцентной диагностики и оценка ее результатов. В результате проведенного исследования у 10 (16,7%) больных по данным флюоресцентного обследования была выявлена скрытая микродиссеминация опухоли по брюшине. Чувствительность флюоресцентной лапароскопии у больных раком желудка составила 87,5%, специфичность – 76%. Результаты флюоресцентной диагностики позволили уточнить стадию опухолевого процесса и повлияли на тактику дальнейшего лечения.

Ключевые слова: флюоресцентная лапароскопия, рак желудка, канцероматоз брюшины, аласенс.

Введение

Злокачественные новообразования органов брюшной полости и малого таза составляют 509,5 случаев на 100000 населения (рак желудка – 92,1; колоректальный рак – 146,9; рак яичников – 50,5) [1]. Неудовлетворенность результатами лечения опухолей данных локализаций во многом связана с недооценкой распространенности процесса на диагностическом этапе [2]. Полноценное стадирование и рестадирование должно и может служить основанием для расширения объема хирургического лечения, планирования дополнительных интраоперационных методов лечения (внутрибрюшная гипертермическая химиотерапия, интраперитонеальная ФДТ и др.), оптимизации тактики комбинированного воздействия на опухоль [3, 4]. Основной и нерешенной проблемой остается распространение опухолевых клеток по серозным оболочкам. Так число больных с диссеминацией опухоли по брюшине без других отдаленных метастазов при раке желудка остается на протяжении десятилетий постоянной величиной и составляет 22–25%. [5]. Разрешающая способность таких неинвазивных методов диагностики, как ультразвуковое исследование, компьютерная рентгеновская и магнитно-резонансная томография в отношении выявления перитонеальных диссеминатов ограничивается размерами очагов в пределах 1,0–0,4 см [6].

Диагностическая лапароскопия имеет высокую чувствительность и специфичность в плане выяв-

ления распространенной и ограниченной перитонеальной диссеминации (общая точность метода ~ 90%). Применение лапароскопии позволяет выявить диссеминацию опухоли у 20-30% больных, не определяемую другими методами, что позволяет избежать эксплоративной лапаротомии [7]. Однако при анализе причин ложноотрицательных результатов лапароскопии в диагностике канцероматоза в качестве основной приводят малые размеры перитонеальных диссеминатов (или неопределяемые визуально очаги), встречающиеся в 10–15% наблюдений [8]. Стандартная методика лапароскопического исследования не позволяет окончательно уточнить распространенность опухолевого процесса в случае «скрытой» микродиссеминации по брюшине, выявление которой диктует изменение лечебной тактики. Разработка методики лапароскопии с флюоресцентным исследованием и оценка её эффективности в отношении диагностики субклинической стадии опухолевой перитонеальной диссеминации позволит оптимизировать стадирование и определить лечебную тактику у больных со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости и малого таза.

Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена накоплен опыт выполнения флюоресцентной лапароскопии у 60 больных раком желудка с высоким риском перитонеаль-

ной диссеминации, которым в предоперационном периоде или при интраоперационной ревизии была выполнена флюоресцентная лапароскопия. Возраст пациентов варьировал от 16 до 72 лет, средний возраст – 54 года. Основное число больных входило в возрастные пределы 40–69 лет (68,9%). Все больные были мужчинами. Исследуемые злокачественные новообразования являлись проявлением первичного и единственного процесса у 59 больных, у одного больного – проявлением синхронного первично-множественного опухолевого процесса.

Группу больных раком желудка составляли первичные, ранее нелеченные пациенты. У всех больных по результатам дооперационного обследования была установлена III стадия заболевания; признаки субсерозной инвазии по данным сонографии выявлены у 10 (16,6%), прорастание серозного слоя на ограниченных участках (площадь инвазии менее 2 кв. см) имело место у 30 (50,0%), массивное прорастание серозного слоя (площадь инвазии более 2 кв.см.) – у 20 (33,3%) пациентов. Недифференцированный рак желудка установлен у 3 (5,0%), перстневидноклеточный рак – у 42 (70,0%), низкодифференцированная аденокарцинома – у 15 (25,0%) больных.

Методика флюоресцентной лапароскопии

Флюоресцентную лапароскопию выполняли с использованием видеоскопической аппаратуры D-Light System (Karl Storz GmbH, Германия). В качестве источника света для возбуждения флюоресценции в этой системе используют ксеноновую лампу с набором светофильтров. Первый режим – осмотр брюшины в стандартном «белом» свете. Второй режим – флюоресцентное исследование в «синем» свете (диапазон длин волн: 380–460 нм) с использованием светофильтров для оценки флюоресценции протопорфирина IX (ППИХ), синтез которого был индуцирован введением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). Для флюоресцентной лапароскопии у всех пациентов применяли препарат 5-АЛК аласенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия). Препарат вводили путем приема внутрь. Доза аласенса составляла 30 мг/кг массы тела. Прием препарата осуществлялся за 3 ч до исследования: для этого накануне вмешательства приготавливали навеску препарата аласенс. В день операции необходимое количество препарата растворяли в 100 мл кипяченой воды, находящейся в стеклянной посуде и охлажденной до комнатной температуры при перемешивании шпателем из нержавеющей стали до полного растворения препарата. Для готового раствора препарата аласенс характерны светло-кремовая окраска при полной прозрачности

и горько-кислый вкус, он не имеет запаха. Пациент принимает внутрь раствор препарата сразу после его приготовления.

Лапароскопию начинали с визуальной и инструментальной ревизии брюшной полости в режиме обычного освещения. У всех больных выполняли лапароскопическое ультразвуковое исследование для оценки состояния печени, лимфатических узлов регионарных и отдаленных групп. Всем больным производили смывы с брюшины со срочным цитологическим исследованием.

В ходе исследования производили осмотр париетальной брюшины, передней стенки желудка, большого сальника с инструментальной ревизией органов малого таза. Осмотр брюшины выполняли последовательно по часовой стрелке, начиная с правой верхней области, нижней и левой границами которой является условная линия проекции краев печени на брюшную стенку, верхней и левой границами – серповидная и круглая связки печени (первый условный ориентир и первая диагностическая позиция). Далее аппаратуру переводили в режим флюоресцентного исследования и производили осмотр той же диагностической позиции в этом режиме. Регистрируют наличие флюоресценции визуально определяемых опухолевых очагов, совпадение границ визуально определяемых очагов с границами их флюоресценции, а также очагов флюоресценции на визуально неизменных участках брюшины в режиме обычного освещения. Маркировка очаговых образований брюшины, выявляемых в процессе выполнения лапароскопической ФД, производится присвоением буквенного символа, отражающего условия обнаружения очагового образования. Для этого использовалась разработанная в МНИОИ им. П.А.Герцена рабочая классификация очаговых образований, выявляемых в ходе ФД: «V(+)» («visually positive») – очаг опухоли определяется в режиме «белого света»; «V(-)» («visually negative») – при осмотре в белом свете опухоли не определяется; «F(+)» («fluorescence positive») – определяется очаг флюоресценции; «F(-)» («fluorescence negative») – флюоресценция не определяется. После присвоения буквенного символа отмечали зону локализации выявленного очага по Sugarbaker P.H. [4]. По результатам морфологического исследования первый буквенный символ каждого выявленного очагового образования дополнялся вторым буквенным символом, отражающим гистологическую структуру очага: «T(+)» («tumor positive») – обнаружены элементы злокачественного новообразования, «T(-)» («tumor negative») – не обнаружены элементы злокачественного новооб-

разования. Всем больным в течение первых суток предписывалось соблюдение строгого светового режима, заключавшееся в защите от попадания прямых солнечных лучей на открытые участки кожных покровов (затемнение помещения) и ношении светозащитных очков для защиты сетчатки глаза, склеры и конъюнктивы.

Результаты и обсуждение

При исследовании неизмененных тканей в режиме флюоресценции и с применением «ближкофокусного» освещения (с расстояния до поверхности органа не более 2–3 см) обнаружена умеренной интенсивности флюоресценции ткани печени, кишечной стенки. Этот феномен, по-видимому, объясняется особенностями метаболизма 5-АЛК с накоплением эндогенного флюорохрома ППХ в тканях

с экскреторно-секреторным потенциалом. Данный феномен использован нами в качестве «положительного» и «отрицательного» контроля методической правильности выполнения ФД, наличия всасывания и тканевого распределения фотосенсибилизатора. Из 60 больных канцероматоз брюшины (диссеминация по брюшине) выявлен у 38 (63,4%), причем, только в режиме флюоресценции, т.е. при отсутствии изменений, определяемых в обычном режиме при осмотре в белом свете – у 10 (16,7%) (табл. 1).

Выявление в режиме флюоресценции «скрытой» микродиссеминации, не определяемой в белом свете привело к изменению стадии заболевания и дальнейшей лечебной тактики (рис. 1,2). Чувствительность метода в данной группе пациентов составила 87,5%, специфичность – 76%, общая точность метода – 82%.

Таблица 1
 Результаты флюоресцентной лапароскопии

Число больных	Выявлена диссеминация		
	В режиме стандартного «белого» света	Только в режиме флюоресценции	Всего
60	28 (46,7%)	10 (16,7%)	38 (63,4%)

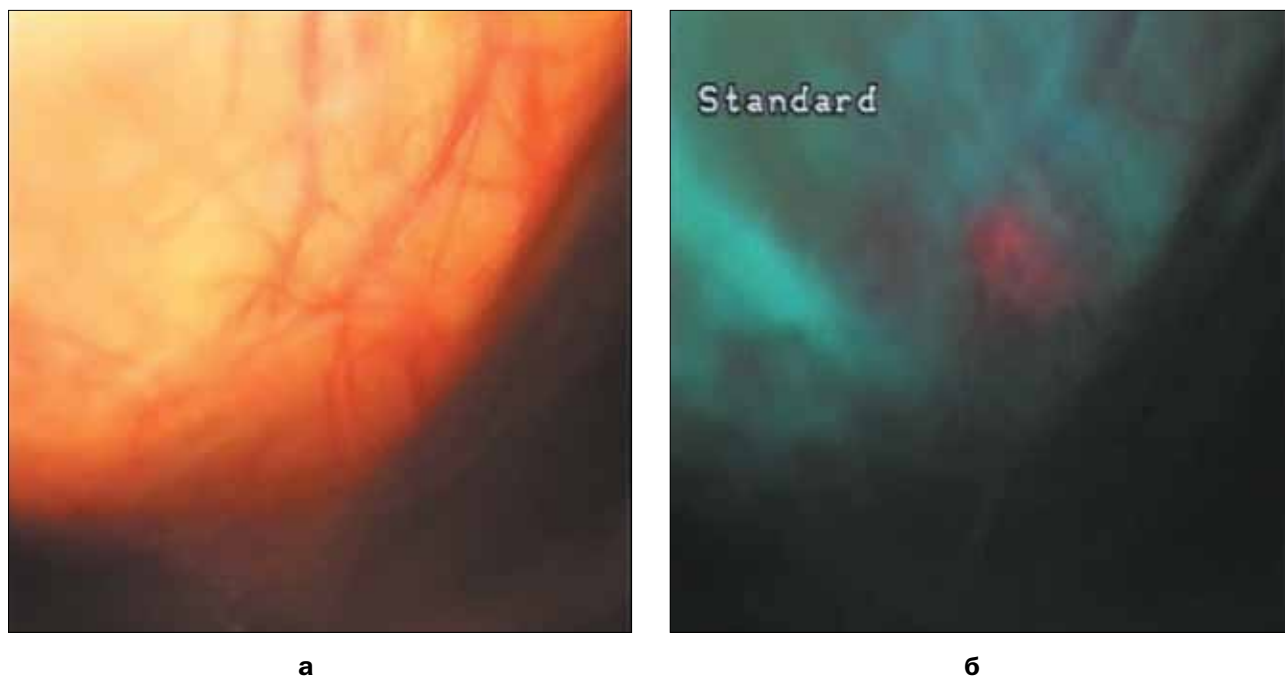


а



б

Рис. 1. Круглая связка печени:
 а – в белом свете;
 б – в режиме флюоресценции (флюоресценция микрометастазов рака желудка)

**Рис. 2.** Брюшина таза:**а** – в белом свете;**б** – в режиме флюоресценции (скрытый микрометастаз рака желудка на брюшине таза)

Произведен анализ количества выявленных скрытых микроочагов рака в зависимости от наличия и количества у больных визуально определяемых опухолевых диссеминатов при осмотре в белом свете. Наибольшее число выявляемых скрытых микроочагов рака приходится на группы больных без визуально определяемой диссеминации и больных с единичными визуально определяемыми очагами – в среднем 2,43 и 1,2 микроочагов рака на больного, соответственно. В группе больных с множественными визуально определяемыми диссеминатами при осмотре в белом свете, скрытых микроочагов рака в ходе исследования выявлено не было

($p < 0,05$). Таким образом, максимальную диагностическую ценность метод диагностической лапароскопии с флюоресцентным исследованием имеет в группах пациентов с визуально неопределяемой микродиссеминацией и с единичными визуально определяемыми очагами.

Произведен анализ количества выявленных скрытых микроочагов рака в зависимости от площади инвазии опухолью серозной оболочки желудка (табл. 2). Показано, что количество выявляемых микроочагов рака возрастает при увеличении площади опухолевой инвазии серозной оболочки желудка ($p < 0,05$).

Таблица 2

Зависимость количества выявленных скрытых микроочагов рака от площади опухолевой инвазии серозной оболочки желудка

Опухолевая инвазия стенки желудка	Число больных	Результаты флюоресцентной лапароскопии		
		Выявлена скрытая диссеминация (кол-во больных)	Количество скрытых очагов F(+)/T(+)	Среднее количество скрытых очагов F(+)/T(+)
Субсерозная инвазия	6 (10,0%)	-	-	-
Инвазия серозы менее 2 см ²	10 (16,7%)	1	2	2,0
Инвазия серозы более 2 см ²	44 (73,3%)	9	36	4,0
ВСЕГО	60 (100%)	10	38	3,8

T(+) – морфологически подтвержденная злокачественная опухоль; F(+) – определяется флюоресценция; V(+) – опухолевый очаг определяется при осмотре в белом свете

При анализе количества выявленных скрытых микроочагов рака в зависимости от морфологического типа опухоли установлено, что количество выявленных скрытых микроочагов рака больше в группе больных перстневидноклеточным раком, по сравнению с группой больных низкодифференцированной аденокарциномой ($p < 0,05$) (табл. 3). У больных с морфологическим диагнозом недифференцированного рака скрытую микродиссеминацию не выявляли.

В ходе выполнения исследования осложнений лапароскопических манипуляций, а также связанных с введением аласенса, токсических и аллергических реакций не зафиксировано. Перехода на лапаротомию не потребовалось. У 2 (3,3%) из 60 пациентов зарегистрирована болевая реакция, которая проявлялась в виде умеренных болей (до 5 баллов по 10-балльной визуальной шкале оценки боли МОАР) в верхних отделах живота (в проекции желудка), непосредственно после приема раствора аласенса. Во всех случаях болевая реакция купирована в сроки до 10 мин. введением нестероидных противовоспалительных препаратов. У обоих пациентов по данным обследования имелась глубокая опухолевая язва и периодически возникали болевые приступы после приема пищи или жидкости. Проявления кожной фототоксичности в виде развития эритемы зафиксированы у 2 (3,3%) пациентов. Последние регрессировали в течение последующих суток без специального лечения.

Таким образом, результаты флюоресцентной лапароскопии позволили уточнить стадию заболевания, что повлекло за собой изменение лечебной тактики у данных больных. Из 38 пациентов с диссеминацией по брюшине – у 28 с установленным

по результатам стандартной лапароскопии канцероматозом брюшины процесс признан нерезектабельным, больным выполнено эксплоративное вмешательство или наложены обходные анастомозы. В послеоперационном периоде больным рекомендована паллиативная химиотерапия. Другим 10 пациентам с выявленной по результатам флюоресцентной лапароскопии «скрытой» диссеминацией опухоли по брюшине выполнено циторедуктивное хирургическое вмешательство: гастрэктомиа абдоминальным доступом с разрушением микродиссеминатов опухоли или иссечением участков париетальной брюшины, совмещенная с интраоперационной ФДТ. После завершения периода реабилитации пациентам назначено системное лекарственное лечение.

Заключение

Результаты проведенных исследований позволяют сформулировать показания к проведению лапароскопии с флюоресцентной диагностикой.

У больных раком желудка показаниями к проведению флюоресцентной диагностики брюшины являются: признаки субсерозной инвазии и прорастания серозной оболочки (по данным эндоскопии и транскутанного УЗИ) – критерий T_3 по классификации TNM при любом гистологическом типе опухоли; при недифференцированном раке, низкодифференцированном и перстневидноклеточном раке – наличие субсерозной инвазии (в мышечный слой стенки желудка) – критерий T_2 ; при любом гистологическом типе опухоли – наличие тотального и субтотального распространения по желудку, вне зависимости от оценки критерия T по системе TNM.

Таблица 3

Зависимость количества скрытых микроочагов рака от морфологической структуры опухоли у больных раком желудка

Морфологический диагноз	Число больных	Число больных с диссеминацией при ЛС	Результаты флюоресцентной лапароскопии		
			Выявлена скрытая диссеминация (число больных)	Количество скрытых очагов F(+)/T(+)	Среднее количество скрытых очагов F(+)/T(+)
Недифференцированный рак	3 (5%)	-	-	-	-
Низкодифференцированная аденокарцинома	15 (25%)	13 (21,7%)	2 (3,3%)	4	2,0
Перстневидноклеточный рак	42 (70%)	25 (41,7%)	8 (13,3%)	34	4,25
ВСЕГО	60 (100%)	38 (63,3%)	10 (16,6%)	38	3,8

ЛС – стандартная лапароскопия; F(+) – определяется флюоресценция; T(+) злокачественная опухоль

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. – С. 10–11.
2. Lepage C, Sant M, Verdecchia A, Forman D, Esteve J, Faivre J; and the EUROCARE working group. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe. // Br. J. Surg. – 2010. № 97 (2). – P. 235–239.
3. Давыдов М.И., Абдихакимов А.Н., Полоцкий Б.Е., Стилиди И.С., Тер-Аванесов М.Д., Марчук В.А. К вопросу о роли хирургии в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка // Анн. хир. – 2002 – № 2. – С. 33–41.
4. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and citoreductive surgery: Manual for Physicians and Nurses. // Washington Cancer Institute. – Washington: The Ludann Company Grant Rapids. – 1998. – P. 40.
5. Чиссов В.И., Максимов И.А., Виноградов А.Л. и соавт. // Лапароскопия в диагностике распространенности рака желудка. Хирургия. – 1981. – № 11. – С. 13–16.
6. Mansfield P. Snap-shot MRI // Les Prix Nobel. The Nobel Prizes 2003. Nobel foundation. – 2004. – P. 266–283.
7. Hunerbein M., Rau B., Hohenberger P., Schlag P.M. The role of staging Laparoscopy for multimodal therapy of gastrointestinal cancer. Surg.Endosc. – 1998. – Vol.12. – P. 921–925.
8. Gahlen J., Prosst R.L., Pietsschmann M. et al. Laparoscopic fluorescence diagnosis for intraabdominal fluorescence targeting of peritoneal carcinosis experimenta; studies // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 235. – P. 252–260.

FLUORESCENCE LAPAROSCOPY IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

V.A. Lukin, E.V. Filonenko, L.A. Vashakmadze
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow

The results of fluorescence laparoscopy in 60 patients with gastric cancer in P.A. Herzen MCRI are represented in the article. All patients had gastric cancer stage III. Undifferentiated cancer was diagnosed in 3 (5%) patients, signet ring cell carcinoma – in 42 (70%), low differentiated adenocarcinoma – in 15 (25%). Fluorescence diagnosis was performed using fluorescence laparoscope by Carl Storz (Germany) with wavelengths 380–460 nm and alacens given per os at a dose of 30 mg/kg body weight 3 h before study. During the investigation the examination of parietal and visceral peritoneum, great omentum with instrumental revision of pelvic organs was made. The technique of fluorescence diagnosis and assessment of its results are described. According to results of the study occult tumor microdissemination over peritoneum was detected in 10 (16.7%) patients. The sensitivity of fluorescence laparoscopy in patients with gastric cancer accounted for 87.5%, specificity – 76%. The data of fluorescence diagnosis allowed to perform staging of tumor process and influenced on following management.

Keywords: fluorescence laparoscopy, gastric cancer, peritoneal canceromatosis, alacens.

Контакты: Лукин В.А. E-mail: lukin@mail.ru