

На правах рукописи

СТРЕЛЬЦОВ
Юрий Александрович

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕНОГО В ХИРУРГИИ РАКА
ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2023 год

Работа выполнена на базе отделения колопроктологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель:

Хатьков Игорь Евгеньевич – Академик РАН (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», директор)

Официальные оппоненты:

Багателья Зураб Антонович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ

Расулов Арсен Османович – доктор медицинских наук, руководитель отделения онкоколопроктологии Онкоцентра «Лапино-2» группа компаний «Мать и дитя» ООО «Хавен»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 72.1.008.01 при ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, по адресу: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, строение 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ (<http://mknc.ru/>)

Автореферат разослан «_____» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н.

Васнев Олег Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак ободочной кишки является одной из наиболее частых локализаций злокачественных новообразований человека (Хатьков И. Е. и соавт., 2016; Ferlay J. et al., 2018). В настоящее время в лечении рака ободочной кишки применяется мультимодальный подход, однако хирургический метод является основным (Schmoll H. J. et al., 2012). Хирургия рака ободочной кишки претерпела существенные изменения от первых зачастую неудачных попыток лечения в XIX веке (Hardy K. J., 1988) до применяемого в сегодняшние дни минимально-инвазивного подхода, основанного на современном представлении об анатомии и физиологии толстой кишки и брыжейки с использованием лапароскопического оборудования (Song X. J. et al., 2019; Coffey J. C., 2016). Однако определение локализации колоректального рака (КРР) на ранней стадии остается сложной задачей для малоинвазивной хирургии (van Manen L., 2018).

В настоящее время в соответствии с современными клиническими рекомендациями лапароскопический доступ является предпочтительным и должен быть использован при технической доступности и наличии у хирургической бригады соответствующей квалификации (Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, 2020). В конце XX века внедрение лапароскопической хирургии сталкивалось с серьезными возражениями, а ее основоположник, доктор Эрик Мухе, подвергался жестокой критике со стороны коллег (Litynski G. S., 1998). Однако на текущий момент минимально инвазивные процедуры являются эталоном хирургического лечения, а их преимущества неоспоримы (Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, 2020).

Для выявления границ небольших опухолей были внедрены различные методы интраоперационной навигации, включая ультразвуковое исследование и предоперационное эндоскопическое окрашивание (Park J. H. et al., 2018). В последние годы в хирургии колоректального рака рядом исследователей используется краситель индоцианин зеленый (ИЦЗ), который применяется не только для эндоскопического татуажа, но и для выявления лимфатических узлов (ЛУ) и выбора объема лимфаденэктомии, а также для оценки перфузии анастомоза при резекции толстой кишки (Cao Y. et al., 2021; Currie A. C. et al., 2017), что актуально ввиду имеющихся данных о более высокой выживаемости у пациентов с проведенной расширенной лимфаденэктомией (Tsai H.-L. et al., 2007). Кроме того, данный краситель используется и для оценки перфузии анастомоза при резекции толстой кишки, что снижает риск несостоятельности анастомоза (Alander J. T. et al., 2012).

Указанные эффекты флуоресценции индоцианина зеленого являются эффективными методами дополнительной визуализации при хирургических вмешательствах. Протоколы применения данного красителя различаются в зависимости от медицинского учреждения и хирурга. До сих пор отсутствует единый стандартизированный протокол по использованию индоцианина зеленого под контролем флуоресценции в лапароскопической колоректальной хирургии.

Степень разработанности темы

В литературе ранее не публиковались исследования, посвященные применению индоцианина зеленого для одновременной маркировки опухоли, картирования лимфатических узлов и оценки перфузии анастомозируемых участков толстой кишки.

В настоящий момент проводится ряд исследований, каждое из которых посвящено отдельному аспекту применения ИЦЗ в колоректальной хирургии.

Исследование ISCAPE посвящено ИЦЗ-флуоресцентному картированию лимфатических узлов для определения границ резекции кишки при раке толстой кишки. Опубликованные промежуточные результаты продемонстрировали безопасность методики. Из 25 процедур картирования в 8 (32%) случаях имелись технические дефекты, которые не помешали интерпретации результатов. Флуоресценция aberrантных лимфатических путей зарегистрирована в 3 (12%) случаях и потребовала расширения границ резекции у одного пациента. При анализе патоморфологических данных не зарегистрировано вторично измененных лимфатических узлов за пределами границ распространения ИЦЗ (Панайотти Л. Л., 2023).

В исследованиях ICG-COLORAL и FLUOCOL-1 оценивается влияние индоцианина зеленого на предотвращение развития несостоятельности анастомоза. Результаты будут получены в 2023 и 2025 гг. соответственно.

Многообещающим представляется исследование QUANTICO, направленное на количественную оценку флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым с помощью внешнего программного обеспечения для анализа, что позволит преодолеть недостатки субъективной оценки. Результаты исследования ожидаются в 2024 г.

Хотя флуоресцентная визуализация почти единодушно признается эффективной и безопасной в широком диапазоне клинических условий применения, по-прежнему необходимы дальнейшие исследования для оптимизации ее использования (Dip F. et al., 2022).

Таким образом, вопрос оптимального применения ИЦЗ при раке ободочной кишки представляет большой интерес для колоректальных хирургов.

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения больных раком ободочной кишки за счет применения индоцианина зеленого для маркировки опухоли, картирования лимфатических узлов и оценки перфузии анастомозируемых участков толстой кишки.

Задачи исследования

1. Определить техническую возможность и интраоперационную безопасность применения индоцианина зеленого в хирургическом лечении рака ободочной кишки.
2. Провести сравнительный анализ эффективности различных способов введения индоцианина зеленого для картирования лимфатических узлов при выполнении лимфаденэктомии в хирургическом лечении рака ободочной кишки.
3. Сравнить характеристики удаленных лимфатических узлов при стандартной методике операции и при использовании индоцианина зеленого при хирургическом лечении рака ободочной кишки.
4. Оценить влияние флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым для оценки кровоснабжения анастомозируемых участков кишки на выбор уровня резекции толстой кишки.
5. Разработать алгоритм применения индоцианина зеленого в хирургии рака ободочной кишки.

Научная новизна

Обоснована эффективность применения индоцианина зеленого при хирургическом лечении рака ободочной кишки для маркировки опухоли, картирования лимфатических узлов при выполнении лимфаденэктомии.

Оценена эффективность интраоперационной ангиографии с индоцианином зеленым для оценки перфузии анастомозируемых участков кишки.

Предложена модифицированная методика применения индоцианина зеленого для картирования лимфатических узлов совместно с флуоресцентной ангиографией с индоцианином зеленым при хирургическом лечении больных раком ободочной кишки с целью улучшения качества лимфаденэктомии и снижения риска развития несостоятельности анастомоза.

Определены показания к применению индоцианина зеленого с учетом стадии и локализации опухоли ободочной кишки.

Впервые предложен алгоритм применения индоцианина зеленого для одновременной маркировки опухоли, картирования лимфатических узлов и оценки перфузии анастомозируемых участков кишки при хирургическом лечении рака ободочной кишки.

Теоретическая и практическая значимость

В рамках данного исследования проведен статистический анализ всех значимых интраоперационных и послеоперационных особенностей выполнения операций по стандартной методике и с применением индоцианина зеленого. Статистически достоверно показана безопасность и преимущества исследуемых методов.

Разработаны практические рекомендации по применению индоцианина зеленого в клинической практике.

Разработан алгоритм применения индоцианина зеленого при раке ободочной кишки.

Продемонстрированы безопасность и легковоспроизводимость методики.

Методология и методы исследования

В исследование включено 148 пациентов, больных раком ободочной кишки cT_{1-4a}N₀₋₂M₀, оперированных в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ с сентября 2017 г. по январь 2022 г., отвечающих критериям включения, не имеющих критериев исключения, и подписавших письменное информированное согласие на включение в исследование. Проведен анализ параметров, отражающих общее состояние пациентов и состояние основной патологии, лабораторных и инструментальных данных, а также методы лечения. Произведен статистический анализ полученных данных с использованием программы StatTech v. 2.8.2.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Отсутствуют различия эффективности субсерозного и подслизистого методов введения индоцианина зеленого.
2. Применение индоцианина зеленого приводит к увеличению количества удаленных лимфатических узлов, а также в ряде случаев к изменению объема лимфаденэктомии.
3. Флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым позволяет оценить кровоснабжение анастомозируемых участков кишки с последующим влиянием на изменение границ резекции у пациентов с недостаточной перфузией в стенке кишки для снижения риска несостоятельности анастомоза.
4. Алгоритм применения индоцианина зеленого в хирургическом лечении рака ободочной кишки определяется стадией и локализацией опухоли.

Внедрение результатов в клиническую практику

Результаты диссертационного исследования используются в клинической практике в отделении колопроктологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

«Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Степень достоверности результатов исследования

Высокая достоверность результатов исследования основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных хирургических методов лечения, адекватной статистической обработки данных.

Апробация материалов диссертации

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии по специальности «3.1.9. Хирургия» Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» 24 марта 2023 года.

Основные результаты исследования представлены на научно-практических конференциях, посвященных проблемам хирургии и онкологии: «44-я сессия ЦНИИГ «Персонализированная медицина в эпоху стандартов», Москва, 1-2 марта 2018 г.; Первая научно-практическая конференция молодых специалистов медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы «Актуальные вопросы неотложной медицины», Москва, 19 апреля 2018 г.; XI международная конференция «Российская Школа Колоректальной Хирургии», Москва, 1-3 июня 2018 г.; Медицинский технологический форум «Технологии в клинике: техники, лекарства, обучение, безопасность», Москва, 6-7 апреля 2023 г.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК. Получен 1 патент на изобретение.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.9 – хирургия (п. 4, п. 6).

Личный вклад соискателя

Автором проведен анализ научной литературы, отражающей свойства и применение индоцианина зеленого в клинической практике, в частности, в хирургическом лечении рака ободочной кишки. Диссертантом определены основные методы и дизайн исследования.

Практический опыт по теме диссертационного исследования основан на самостоятельном обследовании, ведении пациентов больных раком ободочной кишки, участии в качестве ассистента в оперативных вмешательствах, патоморфологическом исследовании операционных препаратов; анализе медицинской документации; проведении статистического анализа полученных результатов; написании и оформлении научных статей, выступлений на научно-практических конференциях; написании и оформлении диссертационной работы.

Объем и структура работы

Работа состоит из введения, 3 глав основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 179 зарубежных и 8 отечественных источников, изложена на 125 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 29 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

В исследование включены 148 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки, с клинически установленными стадиями I-III (сT1-4aN0-2M0), оперированные в колопроктологическом отделении ГБУЗ МНКЦ имени А.С. Логинова ДЗМ в период с сентября 2017 по январь 2022 гг.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

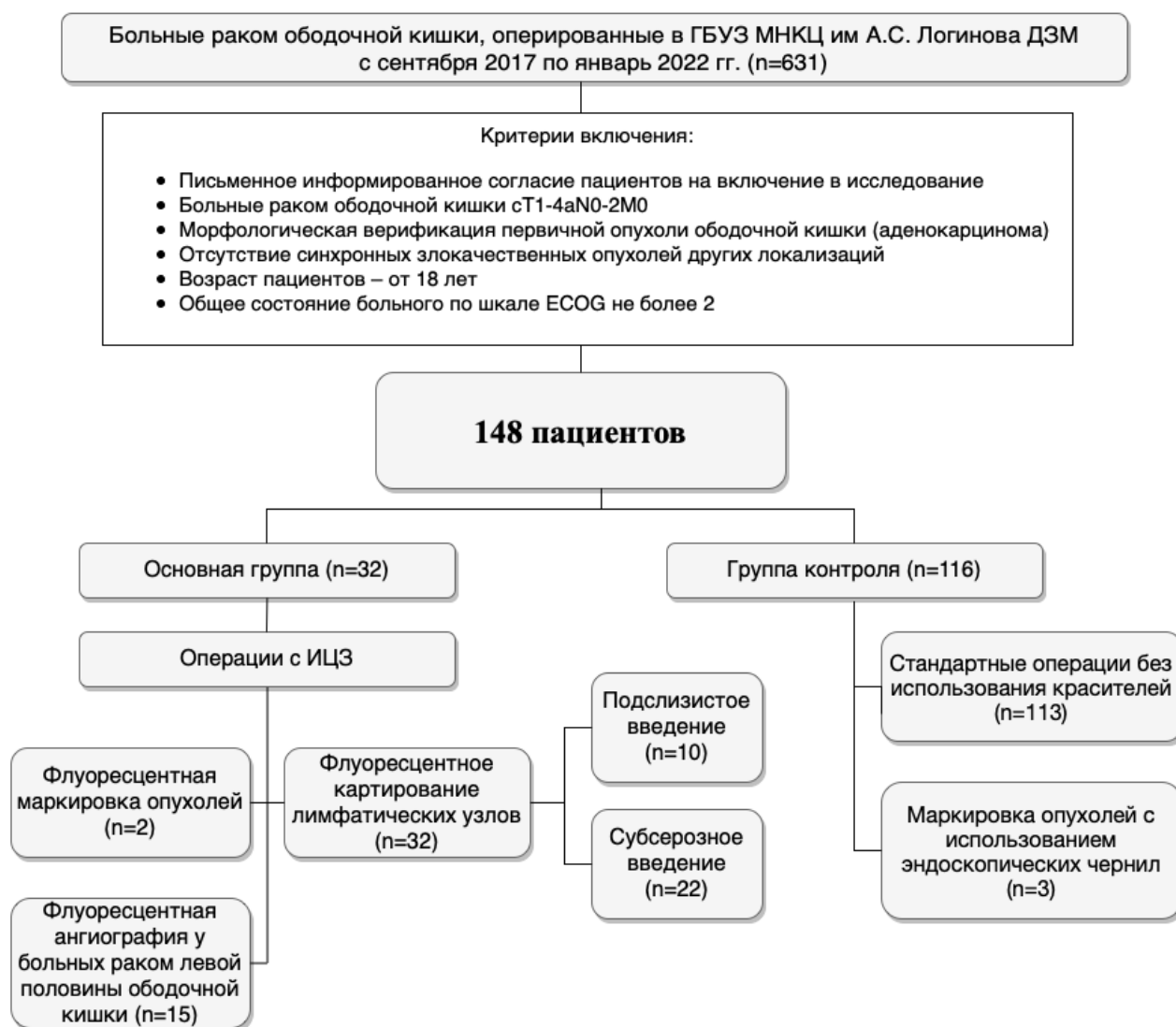


Рисунок 1. Дизайн исследования

Оперативное лечение больных раком ободочной кишки с использованием индоцианина зеленого

Оперативные вмешательства выполнялись лапароскопическим доступом с применением видеоэндоскопической системы Olympus Visera Elite II. Вид операций был обусловлен локализацией опухолевого процесса, во всех случаях выполнялась лимфаденэктомия D3 и полная мезоколонэктомия. Первым этапом операции производилась поэтапная скелетизация и изолированное лигирование артерий и вен в проекции опухоли с удалением клетчатки у основания соответствующих сосудов. В ходе первого этапа поочередно применялись режимы «белого света» и ближнего инфракрасного (ИК) спектра, в котором фиксировалась флуоресценция ИЦЗ в лимфатическом русле, а также в области введения. Флуоресценция ЛУ определялась спустя 1–2 минуты после введения ИЦЗ (при интраоперационном применении ИЦЗ). Лимфаденэктомия D3 выполнялась с учетом анатомических ориентиров (в зависимости от локализации опухолевого процесса), после завершения лимфаденэктомии в режиме «белого света» производилась ревизия операционного поля в режиме ближнего ИК-спектра, при обнаружении флуоресценции в области операционного поля, производилось удаление клетчатки, содержащей флуоресцирующие ЛУ.

Среди 32 пациентов основной группы, 1 выполняли маркировку опухоли, флуоресцентное картирование ЛУ и флуоресцентная ангиография (ФА) посредством ИЦЗ, 1 больному – маркировка и картирование, 14 пациентам – картирование и ФА, 16 больным – картирование ЛУ.

Техника флуоресцентной маркировки опухоли

Для флуоресцентной маркировки опухоли проводилось подслизистое введение ИЦЗ интраоперационно или накануне планируемого оперативного вмешательства. После определения дистальной границы опухоли в инструментальный канал эндоскопа вводили иглу 19 или 22 G, просвет иглы заполняли водой для инъекций, а затем вводили иглу в стенку кишки под углом 45° на 2 см дистальнее границы опухоли. Далее инъекцией 1-2 мл воды создавали «подушку» в подслизистом слое, подключали к игле шприц с раствором ИЦЗ в концентрации 2,5 мг/мл и вводили 0,5 мл красителя в созданную «подушку», а затем вновь присоединяли шприц с водой для инъекций и вводили 2-3 мл воды для инъекций. Критерием корректного введения красителя было окрашивание «подушки» в зеленый цвет (рис. 2). Иглу извлекали из стенки кишки, процедуру повторяли в еще одной точке проксимальнее опухоли.

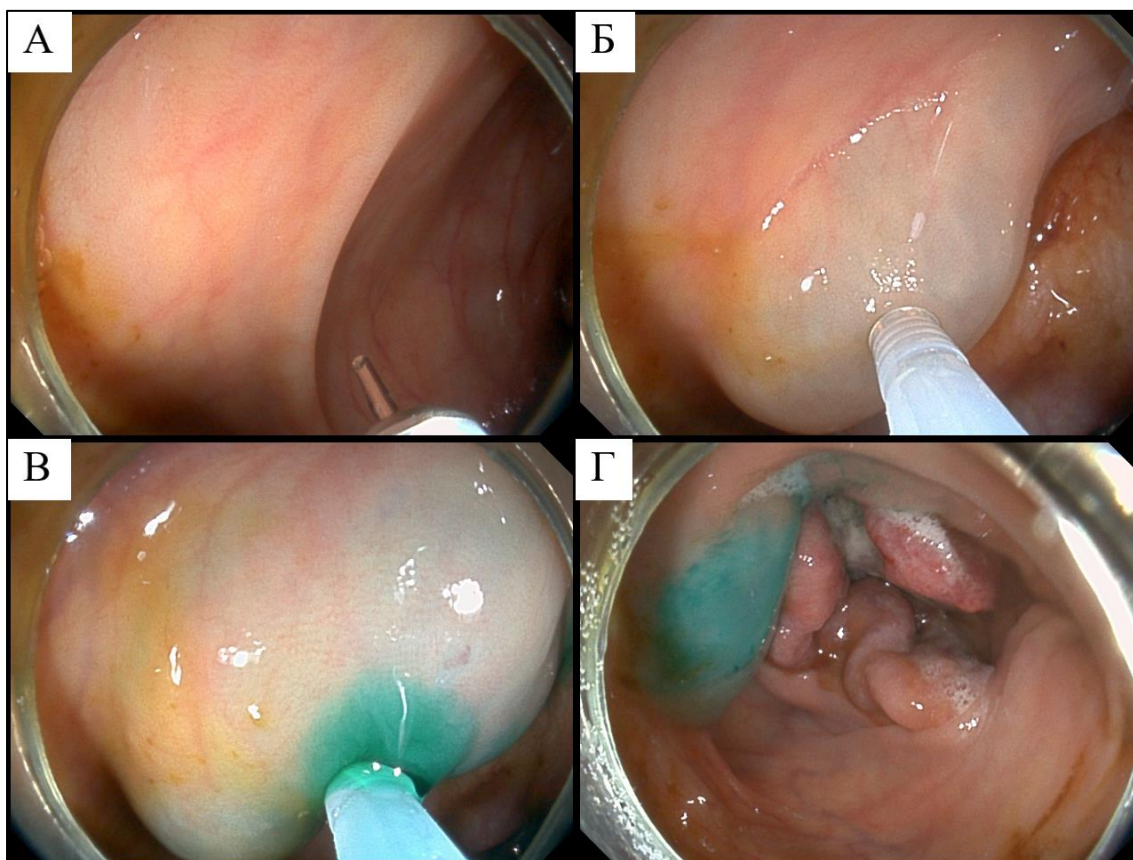


Рисунок 2. Эндофото. Введение индоцианина зеленого в подслизистый слой стенки кишки

На эндофото представлены этапы эндоскопического введения индоцианина зеленого. А – введение иглы в стенку кишки под углом 45° на 2 см дистальнее границы опухоли; Б – введение воды для инъекции в объеме 1–2 мл, что создает «подушку» в подслизистом слое; В – введение 0,5 мл раствора индоцианина зеленого; Г – контроль окрашивания «подушки» в зеленый цвет

Техника флуоресцентного картирования лимфатических узлов

Для проведения флуоресцентного картирования ЛУ нами были применены два способа введения ИЦЗ: подслизистый ($n=10$) и субсерозный ($n=22$). Подслизистый способ введения описан в разделе «Техника флуоресцентной маркировки опухоли». Данная методика инъекции ИЦЗ позволяет не только определить локализацию опухоли для новообразований малого размера, но и определить объем лимфаденэктомии посредством флуоресцентного картирования ЛУ.

При субсерозном введении инъекции ИЦЗ производили интраоперационно. На первом этапе подготавливали эндоскопическую пункционную иглу 19 или 21 G, (допустимо применение инсулиновой иглы с системой для внутривенных инфузий). В двух точках на расстоянии 1-2 см от видимой границы опухоли с помощью пункционной иглы под углом 45° вводили 0,5 мл раствора ИЦЗ в концентрации 2,5 мг/мл (рис. 3). Затем к пункционной игле подключали шприц с водой для инъекций. Заполнение объема иглы производили под визуальным контролем

продвижения раствора ИЦЗ по направлению к собственно пункционной игле. Затем через 12 мм троакар в брюшную полость помещали марлевую салфетку, которую располагали в непосредственной близости планируемого места пункции стенки толстой кишки. Перед извлечением иглы из стенки кишки создавалось отрицательное давление потягиванием поршня «на себя» для предупреждения излития раствора ИЦЗ из просвета иглы в свободную брюшную полость. При попадании раствора ИЦЗ в просвет брюшной полости ее осушали марлевой салфеткой, которую затем незамедлительно удаляли.

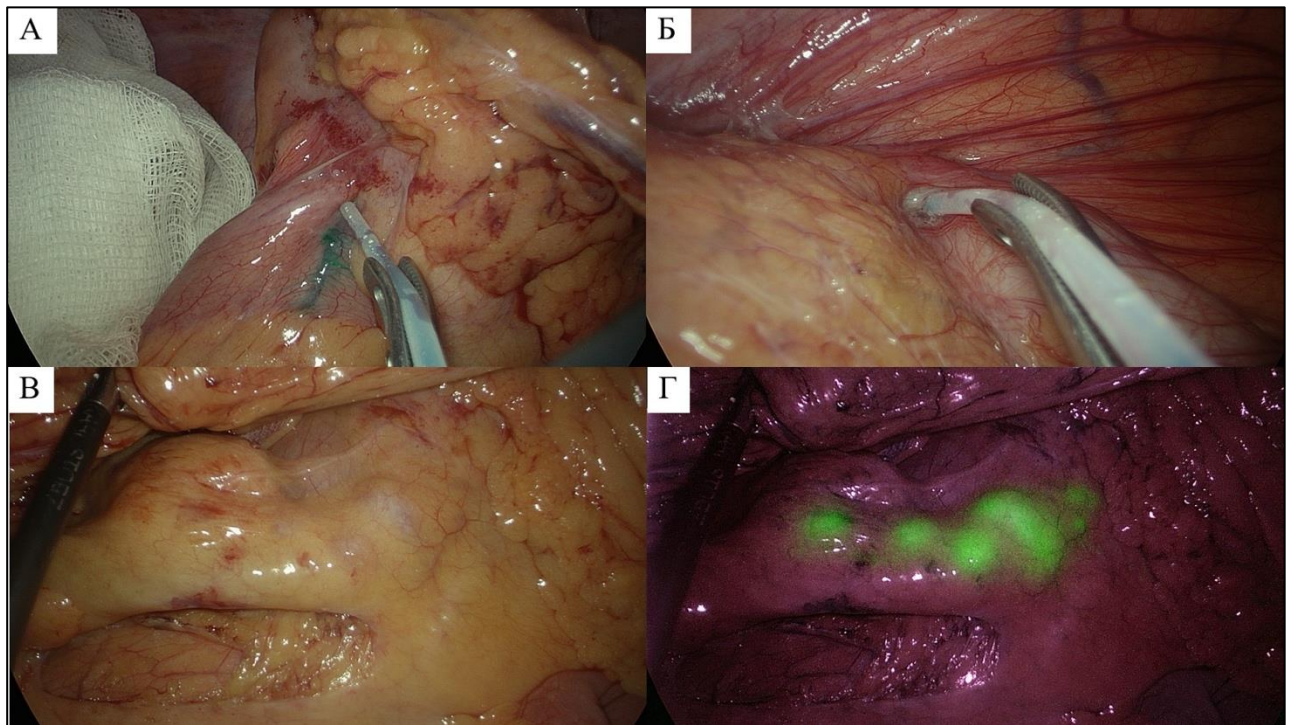


Рисунок 3. Эндофото. Интраоперационное субсерозное введение индоцианина зеленого
 А – субсерозное введение индоцианина зеленого в первой точке, в поле зрения салфетка для удаления красителя из брюшной полости; Б – введение индоцианина зеленого во второй точке вблизи опухоли; В – лимфаденэктомия в режиме белого света, визуализируется брыжейка толстой кишки; Г – лимфаденэктомия в режиме ближнего инфракрасного спектра, определяется флуоресценция индоцианина зеленого в лимфатических узлах

Техника флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном спектре с использованием индоцианина зеленого в режиме реального времени

В нашем исследовании 15 пациентам были выполнены операции с применением ФА с ИЦЗ по поводу злокачественных новообразований левой половины ободочной кишки.

Во время операции после лигирования питающих сосудов и разметки предполагаемой зоны резекции клипсами вводилось 5-7 мл раствора ИЦЗ (2,5 мг/мл) внутривенно. Через 1-2 минуты после инфузии красителя в ближнем ИК-спектре оценивали наличие или отсутствие

флуоресценции в стенке толстой кишки. В участках кишки с адекватной перфузией визуализировалась флуоресценция ИЦЗ, в областях с недостаточным кровоснабжением – отсутствие флуоресценции. Между данными участками отчетливо регистрировалась демаркационная линия (рис. 4). В случае её совпадения с предполагаемой линией резекции, кишку пересекали в ранее размеченной области. Среди пациентов, у которых намеченная область резекции оказывалась в зоне гипофлуоресценции, производилось изменение плана операции в сторону увеличения протяженности удаляемого участка кишки. Отдельно стоит заметить, что четкая демаркационная линия при использовании ИЦЗ исчезает спустя 3–5 минут после введения, что обуславливает необходимость своевременной оценки и разметки посредством фиксации клипсы между зонами нормальной перфузии и недостаточного кровоснабжения (зоны гипофлуоресценции).

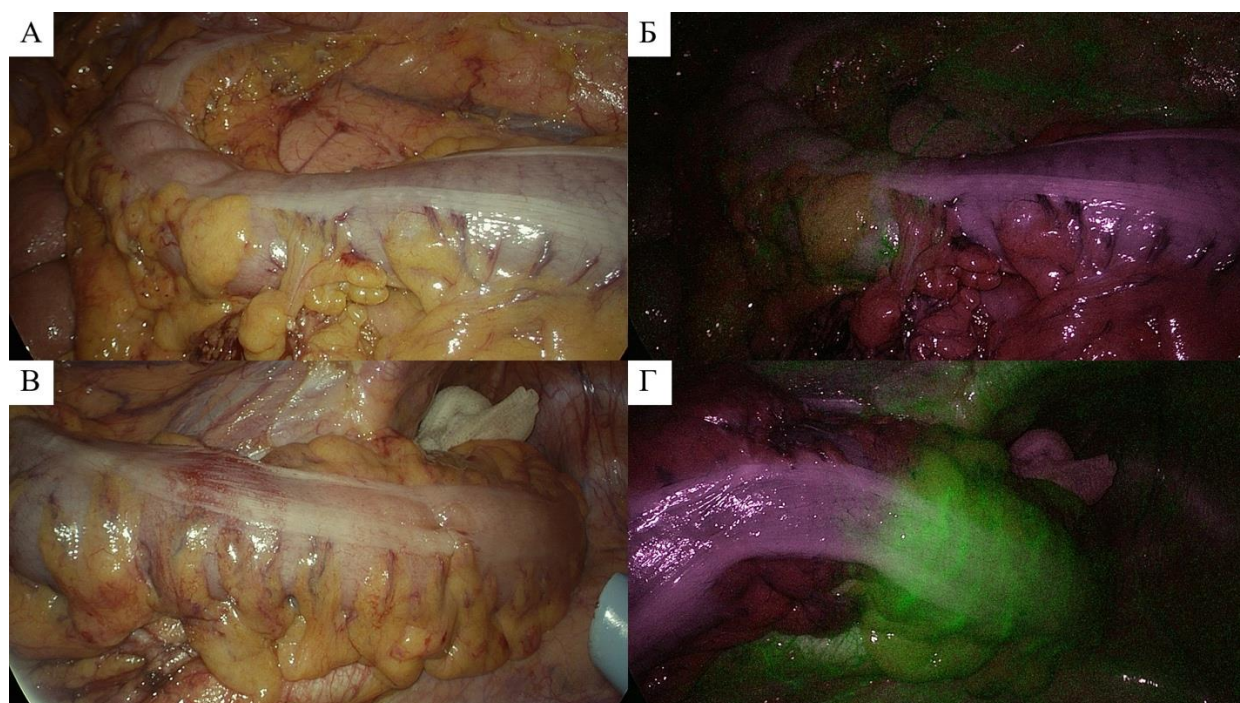


Рисунок 4. Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым при резекции сигмовидной кишки

А, В – проксимальная, дистальная границы резекции в режиме белого света; Б, Г – проксимальная, дистальная границы резекции в режиме ближнего инфракрасного спектра, визуализируются демаркационные линии, разделяющие зоны гипо- и нормальной перфузии стенки толстой кишки

Техника патоморфологического исследования удаленных препаратов

После извлечения препарата из брюшной полости в условиях операционной на нативном препарате производилась разметка групп ЛУ в соответствии с японской нумерацией групп ЛУ.

После рутинного патоморфологического исследования производилась оценка флуоресценции ЛУ в парафиновых блоках. Для этого маркированные парафиновые блоки помещались в непрозрачную коробку, чем достигалось полное затемнение. Затем в данную коробку сквозь сформированное отверстие через манжету вводился лапароскоп и производилась оценка флуоресценции ЛУ в режиме ближнего ИК-спектра (рис. 5).

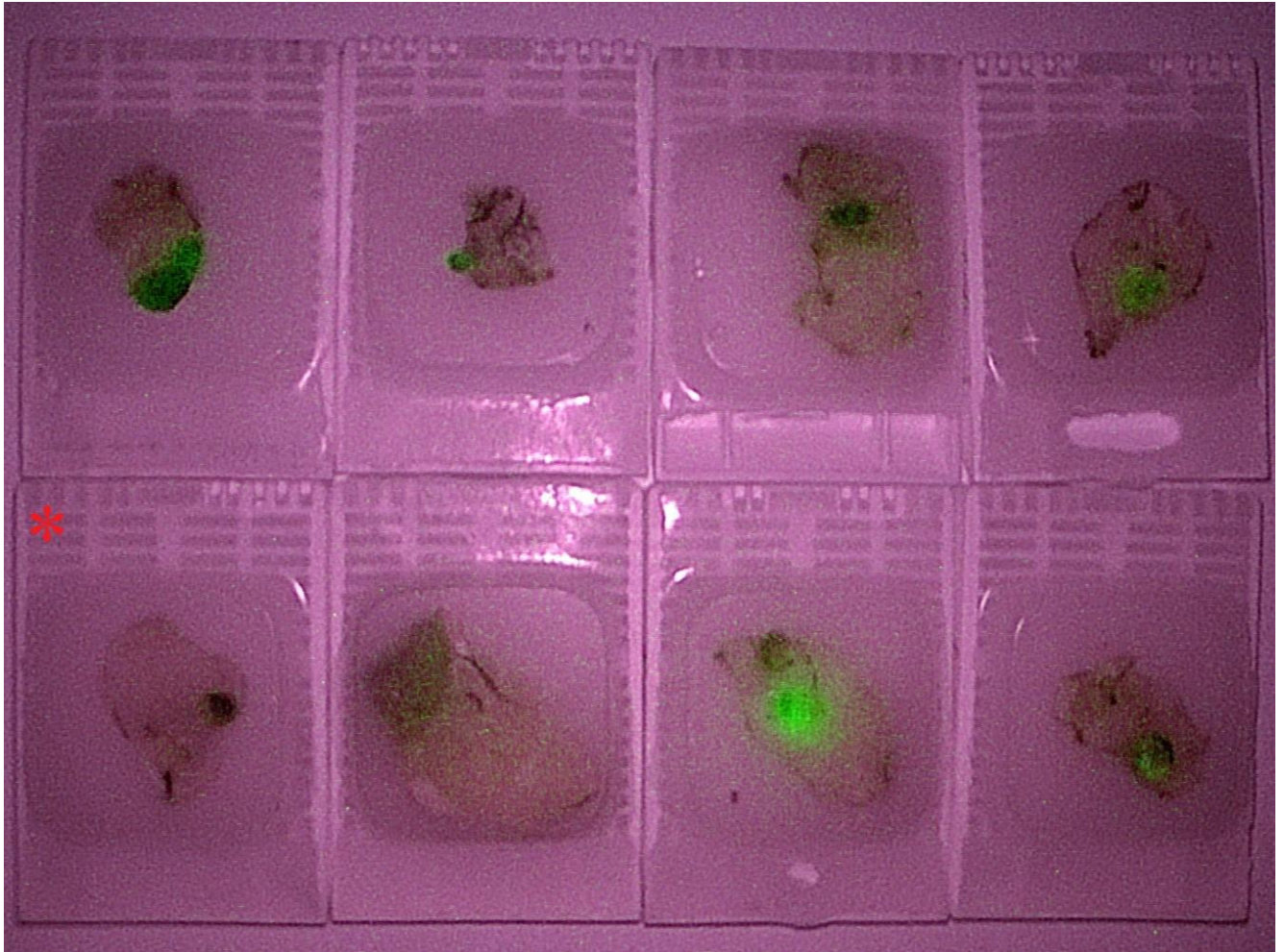


Рисунок 5. Детекция флуоресценции лимфатических узлов в парафиновых блоках
Парафиновые блоки с лимфатическими узлами в режиме ближнего инфракрасного спектра.

Визуализируется флуоресценция индоцианина зеленого в лимфатических узлах;

* отмечен блок без флуоресценции

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка определения локализации опухоли

В нашем исследовании определение локализации опухоли посредством маркировки красителем потребовалось 5 пациентам. Двум пациентам основной группы проводили маркировку ИЦЗ, трем пациентам группы сравнения – эндоскопическими чернилами.

В обоих случаях удалось определить локализацию опухоли, что позволило оптимизировать объем операции. У пациентки 1 посредством маркировки с ИЦЗ во время ревизии брюшной полости в ближнем ИК-спектре визуализировалась опухоль восходящей ободочной кишки (рис.6), которая не определялась при ревизии в режиме белого света, а также не была обнаружена при инструментальной пальпации.

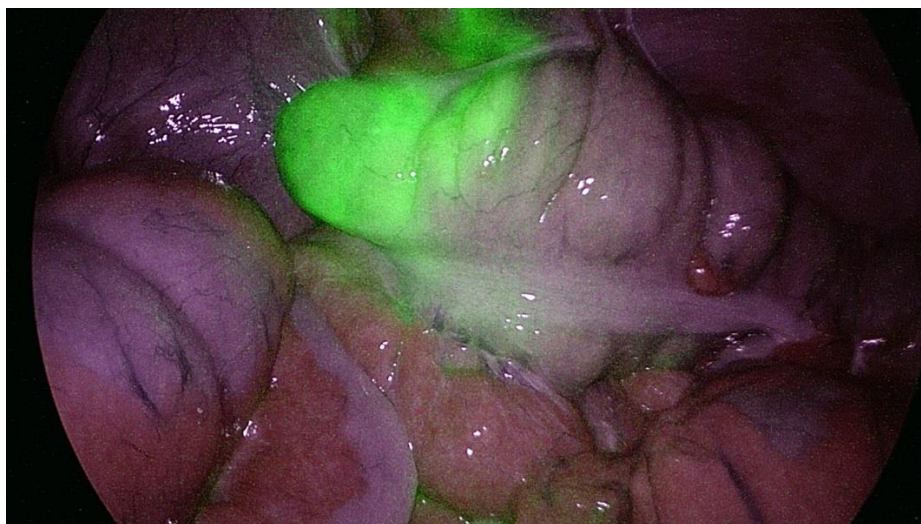


Рисунок 6. Флуоресцентная маркировка опухоли. Описание в тексте

Среди 116 пациентов группы сравнения 3 больным проводилась маркировка опухоли с использованием эндоскопических чернил. В одном случае интраоперационно не определялась область эндоскопического татуажа толстой кишки, что потребовало выполнения колоноскопии во время операции и как следствие привело к увеличению её продолжительности. В двух других случаях эндоскопическая маркировка с помощью чернил была информативной.

Оценка флуоресцентного картирования лимфатических узлов

Всем 32 пациентам основной группы проводилось флуоресцентное картирование ЛУ посредством подслизистого и субсерозного введения ИЦЗ, у 28 больных (87,5%) при проведении данной диагностической процедуры определялась флуоресценция ЛУ. У 4 пациентов (12,5%) не удалось осуществить оценку ЛУ с помощью ИЦЗ. В 1 случае не было флуоресценции при подслизистом введении ИЦЗ, что было обусловлено либо нарушением техники введения

препарата, либо обструкцией метастатических параколических ЛУ (пациент N+); в 3 случаях при субсерозном введении красителя вследствие нарушения техники введения раствор ИЦЗ попал в свободную брюшную полость, что привело к флуоресценции по всему полю зрения и не позволило визуализировать ЛУ. Учитывая отсутствие флуоресценции ЛУ, 4 пациента были исключены из дальнейшего анализа данных.

Среди 28 пациентов, у которых применение ИЦЗ позволило достичь флуоресценции ЛУ, продолжительность операции в среднем составила $197,9 \pm 40,7$ (от 145 до 300) мин. Ни одному из пациентов в ходе операции не потребовалась конверсия. Интраоперационная кровопотеря составила в среднем 50,0 мл. В среднем первое самостоятельное отхождение стула происходило на 3-и сутки после операции, а самостоятельный прием пищи – на 1-е сутки. Ме продолжительности госпитализации составила 8 койко-дней.

Послеоперационные осложнения развились в 3 случаях (10,7%): гипертонический криз, декомпенсация сахарного диабета, кровотечение из зоны анастомоза. В двух случаях (II степень по Clavien-Dindo) потребовалось проведение консервативной терапии, у 1 пациента (III-b степень) с кровотечением проведен эндоскопический гемостаз. Длительность пребывания в отделении реанимации в послеоперационном периоде была менее суток у 23 пациентов (82,1%), 1 сутки и более – у 5 (17,9%). Проведение гемотрансфузии потребовалось 3 больным (10,7%). Продолжительность антибактериальной терапии варьировала от 3 до 11 дней (Me – 5,0).

Среднее число обнаруженных ЛУ составило $25,4 \pm 10,6$, из них метастатически пораженными были $1,25 \pm 2,59$. Средний процент флуоресцирующих ЛУ от общего числа обнаруженных ЛУ в пара- (D1), мезоколических (D2) и центральных (D3) лимфатических коллекторах составил $78,4 \pm 6,7\%$, $72,0 \pm 3,0\%$ и $87,8 \pm 2,4\%$, соответственно.

Благодаря применению ИЦЗ, у 3 пациентов (10,7%) в ходе операции было принято решение об изменении объема лимфаденэктомии. У данных пациентов во время оценки ЛУ в ближнем ИК-режиме выявлялась флуоресценция ЛУ (т.н. «пропущенные» ЛУ) за пределами зон намеченной лимфаденэктомии (рис. 7), что требовало увеличения ее объема.

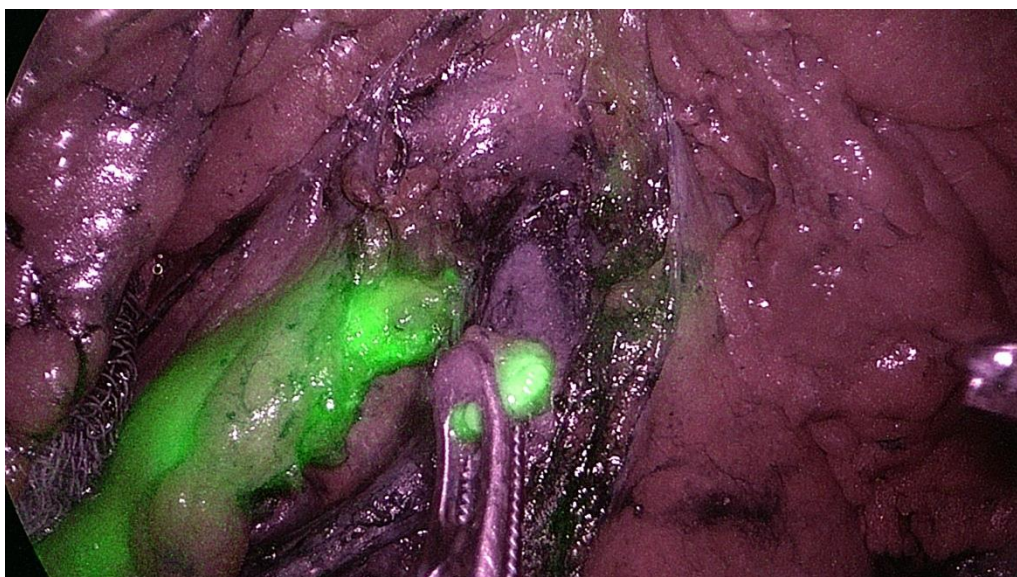


Рисунок 7. «Пропущенный» лимфатический узел, выявленный посредством флуоресцентного картирования с индоцианином зеленым

На фоне основной массы флуоресцирующих лимфатических узлов в брыжейке толстой кишки в браншах зажима флуоресцирует "пропущенный" центральный лимфатический узел, не удаленный при лимфаденэктомии в режиме белого света

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи числа метастатически пораженных ЛУ, метастатического индекса и % флуоресцирующих ЛУ от общего числа обнаруженных ЛУ (табл. 1).

Таблица 1.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи количества метастатически пораженных лимфатических узлов, метастатического индекса и процента флуоресцирующих от общего числа обнаруженных лимфатических узлов

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи количества метастатически пораженных лимфатических узлов и общего количества флуоресцирующих лимфатических узлов

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Число метастатически пораженных ЛУ – % флуоресцирующих ЛУ	-0,470	Умеренная	0,007*
Метастатический индекс – % флуоресцирующих ЛУ	-0,536	Заметная	0,002*

ЛУ – лимфатические узлы, * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи % флуоресцирующих ЛУ и числа метастатически пораженных ЛУ была установлена умеренной тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\% \text{ флуоресцирующих ЛУ}} = -2,842 \times X_{\text{Число метастатически пораженных ЛУ}} + 78,92$$

При увеличении количества метастатически пораженных ЛУ на 1 следует ожидать уменьшения % флуоресцирующих ЛУ на 2,842%. Полученная модель объясняет 22,1% наблюдаемой дисперсии.

При оценке связи % флуоресцирующих ЛУ и метастатического индекса была установлена заметной тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\% \text{ флуоресцирующих ЛУ}} = -62,383 \times X_{\text{Метастатический индекс}} + 79,038$$

При увеличении метастатического индекса на 0,1 следует ожидать уменьшения % флуоресцирующих ЛУ на 6,24%. Полученная модель объясняет 28,7% наблюдаемой дисперсии.

Сравнение способов введения индоцианина зеленого для флуоресцентного картирования лимфатических узлов

На основании данных пациентов основной группы нами было проведено сравнение результатов флуоресцентного картирования ЛУ с использованием ИЦЗ при разном способе введения красителя. Было обнаружено, что флуоресценция ЛУ была достигнута у 19 пациентов с субсерозной инъекцией ИЦЗ (86,4%) и 9 больных с подслизистой (90,0%), статистически значимые различия между группами не определялись ($p=1,00$). Среди 28 пациентов с результативным применением ИЦЗ при анализе числа обнаруженных ЛУ, общего числа флуоресцирующих ЛУ, % флуоресцирующих ЛУ от общего числа обнаруженных ЛУ (рис. 8) в зависимости от способа введения, не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,245$, $p=0,186$, $p=0,833$, соответственно).

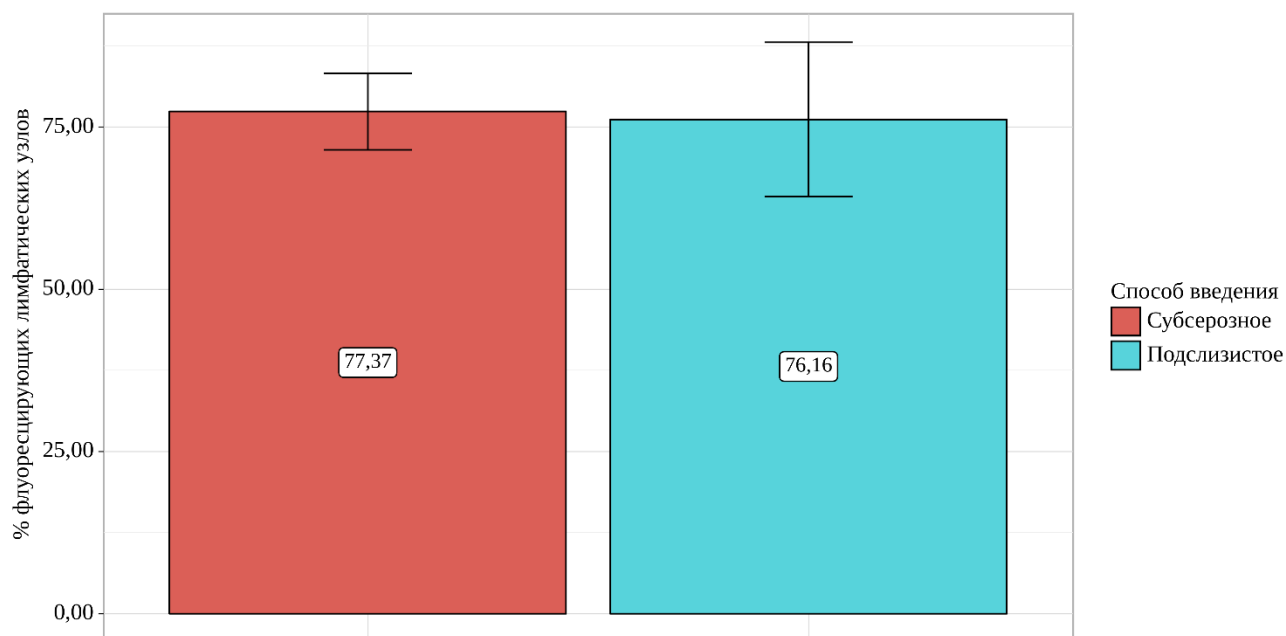


Рисунок 8. Анализ общего % флуоресцирующих лимфатических узлов в зависимости от способа введения индоцианина зеленого

Увеличение объема лимфаденэктомии потребовалось 1 пациенту с субсерозным и 2 пациентам с подслизистым введением ИЦЗ ($p=0,145$). Также не было обнаружено статистически значимых различий в продолжительности операции при разном способе инъекции ИЦЗ, составившей $190,2 \pm 35,7$ мин при субсерозном и $221,0 \pm 48,9$ мин при подслизистом введении ($p=0,083$).

Таким образом, результативность флуоресцентного картирования ЛУ не зависит от способа введения ИЦЗ.

Оценка флуоресцентной ангиографии

Среди 32 пациентов основной группы у 17 был диагностирован рак левой половины ободочной кишки, позволяющий провести ФА в ближнем ИК-спектре с использованием ИЦЗ для оценки кровообращения кишечного анастомоза. Однако у всех пациентов во время оперативного вмешательства проводилось введение ИЦЗ для флуоресцентного картирования ЛУ, при этом у 2 из них произошел разлив красителя с флуоресценцией всего поля зрения и невозможностью дальнейшей ФА в ближнем ИК-спектре. Таким образом, 2 пациента были исключены из дальнейшего анализа данных, проводился анализ ФА, проведенной у 15 пациентов.

Средняя продолжительность операции у данных пациентов составила $199,1 \pm 44,8$ (от 115 до 300) мин. Ни одному из пациентов в ходе операции не потребовалось проведения конверсии доступа. Ме интраоперационной кровопотери составила 50 (ИКР – 20-50) мл.

Ни у одного из 17 прооперированных пациентов не было зарегистрировано несостоятельности анастомоза. В результате проведения ФА в ближнем ИК-спектре с ИЦЗ в режиме реального времени у 2 пациентов было принято решение об изменении области резекции кишки (рис. 9).

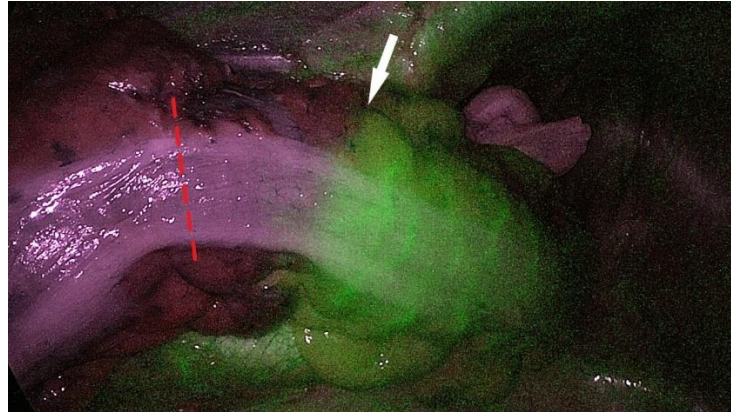


Рисунок 9. Флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым в ближнем инфракрасном спектре при проведении резекции сигмовидной кишки

Пунктирной линией отмечена зона планируемой резекции толстой кишки, белой стрелкой – начало зоны флуоресценции и измененная линия резекции, соответственно

Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургических методов лечения в зависимости от использования индоцианина зеленого

При сравнении непосредственных результатов оперативных вмешательств в зависимости от использования ИЦЗ сравнивались две группы пациентов: пациенты основной группы с результативным использованием ИЦЗ (n=28) и больные группы сравнения (n=116).

Нами был проведен анализ ряда периоперационных показателей в зависимости от использования ИЦЗ. Согласно полученным данным при оценке продолжительности операции были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,002$), длительность оперативного вмешательства была выше в основной группе и составляла $197,9 \pm 40,7$ (182,1-213,7) мин и $168,1 \pm 46,5$ (159,6-176,7) мин в группе сравнения. Не было обнаружено статистически значимых различий при оценке частоты конверсии доступа ($p=0,210$), потребовавшейся 10 пациентам (8,6%) группы сравнения и не проводившейся у больных основной группы. При оценке суммарной и послеоперационной продолжительности пребывания в стационаре в зависимости от применения ИЦЗ не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,880$, $p=0,386$, соответственно).

Частота ранних послеоперационных осложнений была сопоставимой в двух группах (10,7% в основной группе и 12,1% в группе сравнения, $p=0,842$).

Увеличение продолжительности операции преимущественно обусловлено временем, затраченным на интраоперационное введение ИЦЗ, особенно при подслизистом способе введения с применением интраоперационной колоноскопии.

Было проведено сравнение характеристик исследованных ЛУ в зависимости от использования ИЦЗ (табл. 2). При анализе числа обнаруженных ЛУ были выявлены существенные различия ($p=0,028$), большее число ЛУ удалось обнаружить при использовании ИЦЗ. Количество метастатически пораженных ЛУ и метастатический индекс не различались в двух группах ($p=0,769$, $p=0,895$, соответственно).

Таблица 2.

Анализ числа обнаруженных лимфатических узлов в зависимости от применения индоцианина зеленого

Показатели, Me [Q ₁ -Q ₃]	Основная группа (n=28)	Группа сравнения (n=116)	p
Число обнаруженных ЛУ	24,5 [18,8-28,3]	19,0 [15,0-25,0]	0,028*
Число метастатически пораженных ЛУ	0,00 [0,00-1,25]	0,00 [0,00-1,00]	0,769
Метастатический индекс	0,0000 [0,0000-0,0536]	0,0000 [0,0000 – 0,0542]	0,895

Примечания: ЛУ – лимфатические узлы, * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, применение ИЦЗ статистически достоверно ($p=0,028$) увеличивает количество обнаруживаемых ЛУ, что приводит к более эффективной лимфаденэктомии у больных раком ободочной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки.

Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургических методов лечения в зависимости от использования индоцианина зеленого

В основной группе под наблюдением находились пациенты, у которых опыт применения ИЦЗ расценивался как успешный (n=28), в группе сравнения – все пациенты (n=116). Ме срока наблюдения за пациентами (прослеженность) в основной группе составила 47,0 [ИКР – 8,8-48,0] мес., в группе сравнения – Ме 25,0 [ИКР – 10,5-40,3].

Был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых в зависимости от применения ИЦЗ. Анализ показал, что 3-летняя выживаемость составила 81,8% среди пациентов основной группы и 75,8% в группе сравнения. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ($p = 0,723$). Различия канцер-

специфической выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ($p = 0,629$).

Таким образом, в проведенном исследовании как общая, так и канцер-специфическая выживаемость были сопоставимы в двух группах. Однако для подтверждения полученных результатов требуется проведение исследований большей мощности, поскольку статистически достоверные различия могут быть зарегистрированы при увеличении числа пациентов.

Алгоритм применения индоцианина зеленого при раке ободочной кишки

По результатам нашей работы был сформирован алгоритм применения ИЦЗ при раке ободочной кишки, позволяющий хирургу еще до операции определить объем диагностических вмешательств с использованием данного красителя (рис. 10). Оценивается потребность в маркировке опухоли, а также ее локализация, поскольку ФА необходима пациентам с левосторонним раком ободочной кишки.



Рисунок 10. Алгоритм применения индоцианина зеленого при раке ободочной кишки

Помимо этого, были суммированы данные о методике использования ИЦЗ при раке ободочной кишки. Учитывая продемонстрированную в нашем исследовании эффективность ИЦЗ, вводившегося по описанной выше технике, нами предложены рекомендации о необходимой дозировке ИЦЗ, способах и времени введения красителя для проведения маркировки опухолей, флуоресцентного картирования ЛУ и ФА (рис. 11).



Рисунок 11. Методика применения индоцианина зеленого при раке ободочной кишки

ВЫВОДЫ

1. Применение индоцианина зеленого для картирования лимфатических узлов при выполнении лимфаденэктомии D3 при резекции толстой кишки технически выполнимо в 87,5% случаев, и не сопровождается увеличением числа интра- и послеоперационных осложнений.

2. Проведенный сравнительный анализ эффективности способов введения индоцианина зеленого продемонстрировал отсутствие различий между субсерозным и подслизистым способами введения индоцианина зеленого с целью картирования лимфатических узлов при выполнении лимфаденэктомии D3 (77,4% и 76,2% флуоресцирующих ЛУ, соответственно, $p=0,186$).

3. Применение индоцианина зеленого обеспечивает большую полноту лимфаденэктомии за счет большего количества удаленных лимфоузлов (24,5 [18,8-28,3] и 19,0 [15,0-25,0] в основной и группе сравнения, соответственно, $p=0,028$), увеличения объема лимфаденэктомии у 9,4% пациентов, при отсутствии статистически значимых различий в числе метастатически пораженных ЛУ и метастатическом индексе.

4. При использовании флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым с целью оценки перфузии анастомозируемых участков кишки изменение планируемых границ резекции регистрируется у 13% пациентов, что позволяет снизить риск развития несостоятельности межкишечного анастомоза.

5. На основе полученных данных разработан алгоритм применения индоцианина зеленого в хирургическом лечении рака ободочной кишки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение индоцианина зеленого при операциях по поводу рака ободочной кишки может быть использовано в качестве рутинной методики, так как не приводит к увеличению частоты интра- послеоперационных осложнений и имеет преимущества в радикальности и безопасности выполнения операции.
2. Пациентам, нуждающимся в эндоскопической маркировке опухоли целесообразно производить маркировку посредством подслизистого введения индоцианина зеленого вне зависимости от локализации опухоли.
3. При раке правой половины ободочной кишки может быть рекомендовано субсерозное введение ввиду отсутствия необходимости механической подготовки кишечника.
4. При раке левой половины ободочной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки может быть рекомендовано подслизистое введение индоцианина зеленого в сочетании с флуоресцентной ангиографией для оценки перфузии анастомозируемых участков кишки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Проведение проспективного многоцентрового рандомизированного исследования в Российской Федерации для дальнейшего изучения возможностей применения ИЦЗ в хирургическом лечении КРР.
2. Исследование возможности сочетания методов применения ИЦЗ в хирургии рака толстой кишки для оценки перфузии анастомозируемых участков кишки, маркировки опухоли, картирования лимфатических узлов, визуализации мочеточников, идентификации нервов, оценки перитонеального карциноматоза, а также оценки метастатического поражения печени.
3. Изучение отдаленных результатов лечения больных КРР с применением ИЦЗ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Применение индоцианина зеленого в колоректальной хирургии / А. О. Атрощенко, Ю. А. Стрельцов, З. М. Абдулатипова [и др.] // Колопроктология. – 2018. – № 2S(64). – С. 37-38.
2. Онкологические результаты выполнения лапароскопической правосторонней гемиколэктомии / М. А. Данилов, В. В. Цвиркун, С. М. Чудных [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 3. – С. 60-64. – DOI 10.26269/8mwg-wx05.
3. Флуоресцентная ангиография с использованием индоцианина зеленого в хирургии рака левой половины ободочной кишки / Ю. А. Стрельцов, М. А. Данилов, А. В. Леонтьев [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 4. – С. 40-44. – DOI 10.48612/cgma/umdl-173t-kd29.

4. Интраоперационное флуоресцентное картирование лимфатических узлов при раке ободочной кишки / Ю. А. Стрельцов, М. А. Данилов, К. В. Шишин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 5-12. – DOI 10.17116/endoskop2023290415.
5. Патент № 2800848 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ маркировки регионарных лимфатических узлов при хирургическом лечении рака ободочной кишки : № 2022114782 : заявл. 01.06.2022 : опубл. 31.07.2023 / Ю. А. Стрельцов, М. А. Данилов, А. В. Леонтьев [и др.] ; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы".

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИК – инфракрасный

ИЦЗ – индоцианин зеленый

КРР – колоректальный рак

ЛУ – лимфатический узел

РЭА – раковый эмбриональный антиген

ФА – флуоресцентная ангиография