

Возможности использования красителя индоцианина зеленого для выявления особенностей лимфооттока и метастазирования колоректального рака

В. В. Грубник, Р. П. Никитенко, В. В. Мищенко, В. В. Ильяшенко, С.П. Дегтяренко, Р. С. Парфентьев, А. Н. Кваша

Одесский национальный медицинский университет

Possibilities of the indocyanine green dye application for evaluation of peculiarities of lymph outflow and metastasizing of colorectal cancer

V. V. Grubnik, R. P. Nikitenko, V. V. Mishchenko, V. V. Ilyashenko, S. P. Degtyarenko, R. S. Parfentiev, A. N. Kvasha

Odessa National Medical University

Реферат

Цель. Изучение скорости распространения люминисцентного красителя индоцианина зеленого по лимфатическим сосудам при операции на толстой кишке.

Материалы и методы. Проведена оценка методики окрашивания опухолевого субстрата и лимфатических путей во время выполнения онкологических операций. Нами выполнены лапароскопическая резекция сигмовидной ободочной кишки у 7 пациентов с опухолями, а также передняя резекция прямой кишки у 5 пациентов с опухолями верхнеампулярного отдела прямой кишки с использованием методики окрашивания с помощью красителя индоцианина зеленого.

Результаты. В 1-й группе, состоящей из 7 пациентов, использовалась хирургическая техника отсутствия манипуляций на опухоли до пересечения питающих сосудов (NTIT-операции). Во 2-й группе, состоящей из 5 больных, вначале приводили мобилизацию опухоли. Использование красителя индоцианина зеленого очень помогало установить локализацию и распространенность процесса в прямой кишке.

Выводы. Использование флюорисцентного красителя индоцианина зеленого на опухолевом субстрате до лигирования питающих сосудов повышает вероятность диссеминации раковых клеток в брюшной полости. При лапароскопических методиках резекции опухолей толстой кишки целесообразно вначале лигировать питающие сосуды, а затем приступать к диссекции и выделению опухолевого субстрата.

Ключевые слова: колоректальный рак; индоцианин зеленый; NTIT-операции.

Abstract

Objective. Studying of velocity of prevalence of luminescent dye indocyanine green along lymphatic vessels in the large bowel surgery.

Materials and methods. Estimation of procedure for coloring of tumoral substrate and lymphatic vessels while performance of oncological operations was conducted. We performed laparoscopic resection of sigmoid colon in 7 patients, suffering tumors, and anterior rectal resection in 5 patients, having tumors of upper ampullary part of rectum, using indocyanine green dye.

Results. In Group I, consisting of 7 patients, surgical technique of no touch manipulations on the tumor before transection of feeding vessels (NTIT-operations) was applied, and in Group II, consisting of 5 patients, the tumor mobilization was done primarily. Application of indocyanine green dye helped a lot to establish localization and prevalence of the process in rectum.

Conclusion. Application of fluorescent dye indocyanine green on tumoral substrate before doing ligation of feeding vessels raises possibility of the complication occurrence, consisting of the cancer cells dissemination in abdominal cavity. While performing laparoscopic procedures in resection of the large bowel tumors it is expedient to ligate the feeding vessels primarily, with secondary manipulation – to dissect and mobilize the tumoral substrate.

Keywords: colorectal cancer; indocyanine green; NTIT-operations.

Во всем мире наблюдается увеличение числа больных с колоректальным раком [1]. Данный феномен объясняется многими факторами, что стимулирует хирургов и онкологов совершенствовать методы лечения этого серьезного заболевания. Тщательная хирургическая техника с радикальным иссечением мезоректальной клетчатки [2, 3], а также удаление лимфатических узлов брыжейки толстой кишки [4] позволяют снизить частоту рецидива рака толстой кишки.

Несмотря на то что техника резекции прямой и толстой кишки при раке хорошо отработана, поиски новых более радикальных методик продолжают. Одно из направлений усовершенствованных онкологических операций – отсутствие манипуляций на опухоли до пересечения питающих сосудов (Non Touch Isolation Technique – NTIT). Идея NTIT-операции родилась еще в 50-е годы прошлого столетия [5]. Суть методики заключается в том, что сначала перевязываются сосуды, идущие к опухоли,

а затем производится диссекция с последующим выделением и удалением опухолевого субстрата. Эта техника позволяет значительно уменьшить количество раковых клеток, которые попадают с током крови в печень. Ретроспективные исследования показали лучшие онкологические результаты при использовании методики NTIT [6], однако проведенные рандомизированные исследования не выявили улучшения результатов лечения больных, у которых использовалась техника NTIT [7]. Видимо, поэтому техника NTIT не вошла в современные стандарты онкологических вмешательств.

Значительное число хирургов продолжает исследования, чтобы доказать целесообразность техники NTIT [8].

Цель исследования: изучение скорости распространения люминисцентного красителя индоцианина зеленого по лимфатическим сосудам при операции на толстой кишке.

Материалы и методы исследования

В нашей клинике налажена методика окрашивания опухолевого субстрата и лимфатических путей во время проведения онкологических операций [9, 10].

При выполнении лапароскопической резекции сигмовидной ободочной кишки у 7 пациентов с опухолями, а также при выполнении передней резекции прямой кишки у 5 пациентов с опухолями верхнеампулярного отдела прямой кишки нами использовалась методика окрашивания с помощью красителя индоцианина зеленого (ICG). В своих исследованиях мы использовали препарат вердай (Verdye), действующее вещество indocyanine green (утверждено приказом МЗ Украины № 1561 от 08.07.2020 г.). Один флакон препарата содержит 25 мг ICG. Пики поглощения и излучения ICG находятся в области длины волн от 800 до 850 нм. При этом происходит отчетливая флюорисценция препарата, которая выявляется в виде зеленого окрашивания опухоли. Учитывая особенности свечения ICG, имеется возможность проводить люминисцентную ангиографию при внутрисосудистом введении препарата. Для вызова флюорисценции препарата ICG мы использовали специальный осветитель фирмы Шторц, который генерирует излучение в ближнем инфракрас-

ном спектре с длиной волны 840–850 нм.

Операцию начинали с установки 3–4 троакаров в соответствующих точках брюшной полости по общепринятым методикам [11]. После этого в прямую кишку вводили колоноскоп, с помощью которого находили и осматривали опухоль прямой кишки. По краям опухоли в слизистую оболочку кишки из 4 квадрантов вводили 2–2,5 мл раствора красителя ICG (20–25 мг). После этого каждые 2–3 мин осматривали брюшную полость, включая каждый раз специальный режим осветителя – излучение в ближнем инфракрасном спектре. При этом краситель начинал люминисцировать и опухоль была четко видна на экране (рис. 1). Через 5–15 мин начинали светиться ближайшие к опухоли лимфатические узлы, в которые попадал краситель. Эти лимфатические узлы считались «сторожевыми». При их удалении мы могли определить, имеются ли в них раковые клетки или нет. Это позволило оценить, насколько распространен раковый процесс. При отсутствии раковых клеток в «сторожевых» лимфатических узлах можно было обойтись удалением опухоли без широкой лимфодиссекции уровня D2–D3.

При дальнейшем наблюдении было отчетливо видно, как краситель попадает в лимфатические узлы 2-го порядка. Через определенное время окрашивались лимфа-

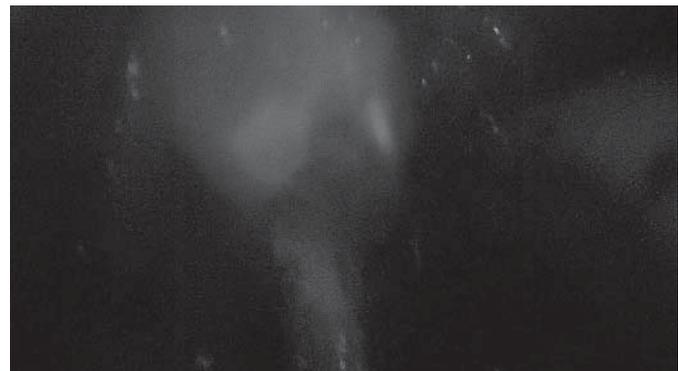


Рис. 1.

Люминисцентное свечение опухоли с накоплением ICG в режиме излучения в ближнем инфракрасном диапазоне.

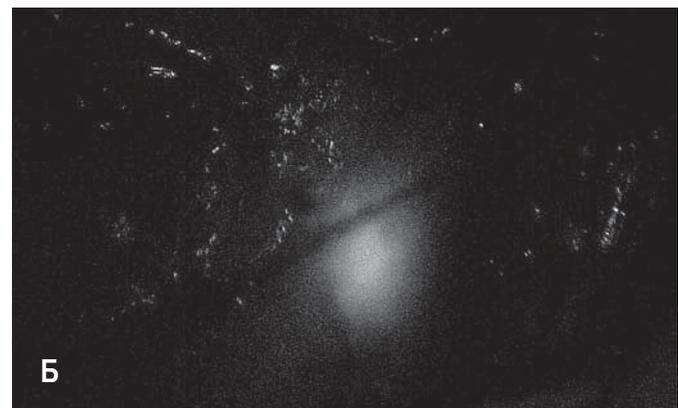
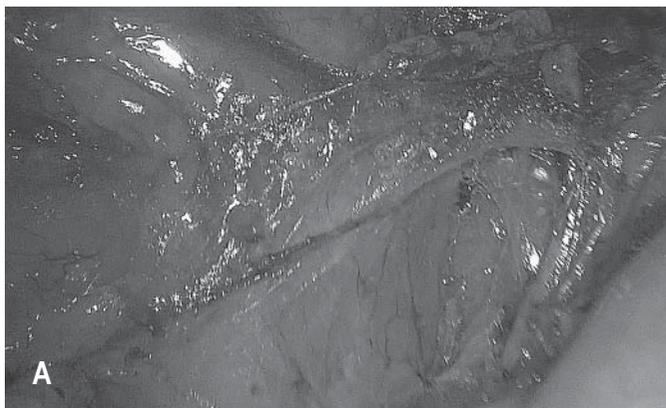


Рис. 2.

Лимфатические узлы в месте отхождения нижней брыжеечной артерии от аорты: А – в обычном свете, Б – при люминисценции.

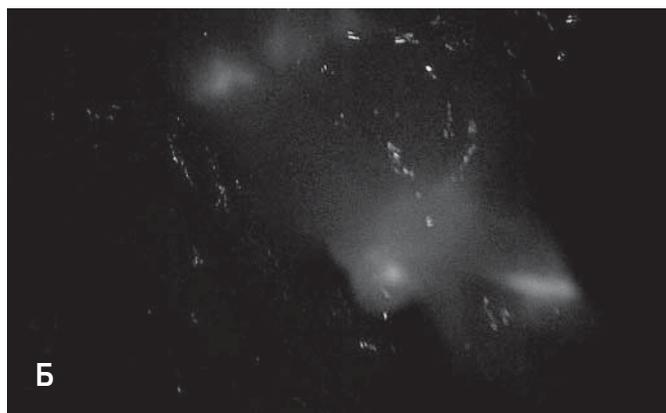


Рис. 3.
Лимфатические узлы 2-го порядка, расположенные вдоль нижней брыжеечной артерии:
А – в обычном свете, Б – при люминисценции.

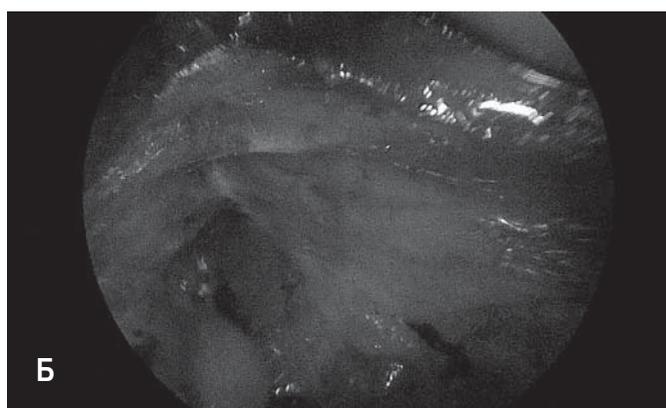
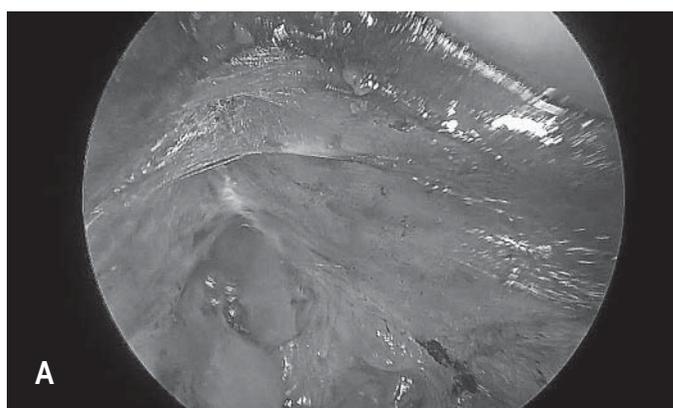


Рис. 4.
Ткани в области опухоли кишки:
А – в обычном свете, Б – при люминисценции.

титические узлы в месте отхождения нижней брыжеечной артерии от аорты (рис. 2). Это время мы фиксировали.

Результаты

Оперированные больные, среди которых было 8 женщин и 4 мужчин в возрасте от 58 до 77 лет, были распределены на две группы. В 1-й группе, состоящей из 7 пациентов, использовалась хирургическая техника НТТТ. Вначале у этих больных выделяли нижней брыжеечную артерию, которую клипировали специальными клипсами и пересекали. Лимфатические узлы вдоль нее удаляли. Затем выделяли и после клипирования пересекали нижнюю брыжеечную вену. После пересечения сосудов приступали к выделению опухолевого субстрата. Во 2-й группе, состоящей из 5 больных, вначале производили мобилизацию опухоли. Такой прием был обусловлен тем, что опухоль интимно соприкасалась или прорастала брюшную стенку, матку с придатками, тонкую кишку. После мобилизации опухолевого субстрата начинали выделять и клипировать сосуды.

При измерении времени прохождения красителя к лимфатическим узлам 2-го порядка, расположенным вдоль нижней брыжеечной артерии, оказалось, что во 2-й группе больных, у которых операцию начинали с мо-

билизации опухоли, время начала свечения этих лимфатических узлов составляло от 17 до 26 мин (рис. 3). В 1-й группе больных, у которых операцию начинали с выделения и пересечения сосудов, лимфатические узлы светились только у 1 больного. У остальных больных отмечено яркое свечение опухолевого субстрата и лимфатических узлов 1-го порядка через 15–20 мин, но свечение отдаленных лимфатических узлов на протяжении 25–30 мин не было зафиксировано.

Необходимо отметить, что использование красителя ICG очень помогло четко установить локализацию и распространенность опухолевого процесса в прямой кишке. При локализации опухоли в верхне- и среднеампулярном отделах прямой кишки границу распространения опухолевого процесса во время выполнения лапароскопической операции установить очень трудно из-за невозможности пропальпировать опухоль. При этом возможен вариант пересечения прямой кишки по опухолевой ткани либо вблизи опухоли. При осмотре кишки в обычном свете опухоль не определяется, в то же время при осмотре в ближнем инфракрасном спектре с использованием ICG четко видно опухолевое образование (рис. 4). Яркое свечение опухоли прямой кишки позволяет четко

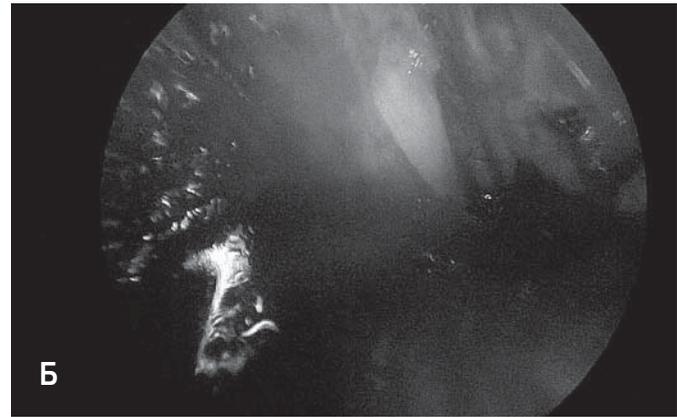
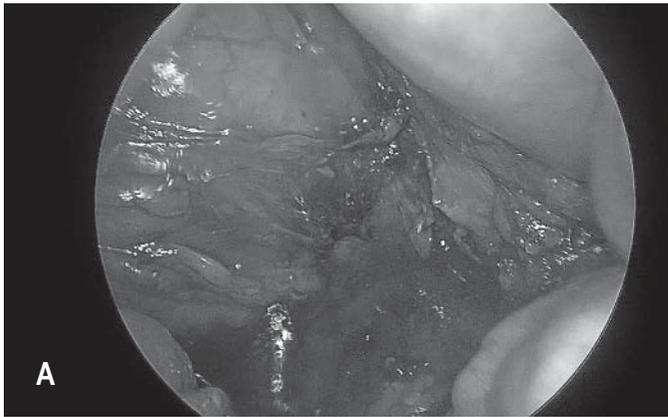


Рис. 5.
 Лимфатический узел мезоректума:
 А – в обычном свете, Б – при люминисценции.

определить ее границы и выполнить диссекцию на безопасном расстоянии от опухоли, что исключает возможность рецидива опухолевого процесса после лапароскопических операций.

При радикальном иссечении мезоректума, как правило, удаляются все лимфатические узлы 1-го порядка. Однако из-за массивной клетчатки в мезоректуме увидеть лимфатические узлы 1-го порядка не представляется возможным. Использование красителя ICG позволяет получать четкое люминисцентное изображение лимфатических узлов (рис. 5) и таким образом выявить «сторожевые» лимфатические узлы. Отсутствие метастазирования в «сторожевых» лимфатических узлах значительно улучшает прогноз оперативного вмешательства – лапароскопической резекции прямой кишки по поводу опухоли.

У всех 5 обследованных больных с опухолями в верхнеампулярном отделе прямой кишки четко определялась флюоресцирующая опухоль при освещении операционного поля светом с длиной волны 840–850 нм. У 4 пациентов в ближайшие 15 мин определялись светящиеся лимфатические узлы 1-го порядка, так называемые сторожевые лимфатические узлы. У 1 больного было выявлено свечение группы лимфатических узлов в мезоректуме. В этих лимфатических узлах при дообследовании были выявлены раковые метастатические клетки. Из 4 пациентов с единичными светящимися лимфатическими узлами опухолевые клетки были выявлены только у одного.

При локализации опухоли в сигмовидной ободочной кишке («сторожевые» лимфатические узлы были четко идентифицированы только у 4 из 7 пациентов) ни у одного пациента метастатических раковых клеток в этих лимфатических узлах найдено не было. У 3 пациентов с обширным поражением сигмовидной ободочной кишки, прорастанием опухоли в соседние органы выявлялись конгломераты светящихся лимфатических узлов. Во всех лимфатических узлах были найдены метастатические раковые клетки. При выделении опухоли кишки из сращений наблюдалась достаточно быстрая миграция красителя в лимфатические узлы 2-го порядка. У всех 3

пациентов через 17–25 мин от начала операции начинали светиться лимфатические узлы 2-го порядка, расположенные вокруг нижней брыжеечной артерии. В удаленных лимфатических узлах у этих больных были найдены раковые клетки. Можно предположить, что интенсивная инструментальная «пальпация» может способствовать достаточно быстрой миграции метастатических раковых клеток по лимфатическим сосудам до лимфатических узлов 3-го порядка, а также в печень. Этот факт необходимо учитывать при выполнении операций на толстой кишке с соблюдением онкологических принципов.

Обсуждение

В связи с тем, что диссеминация опухолевых клеток может происходить во время оперативного вмешательства, были разработаны принципы онкологических операций, включающие выделение и пересечение сосудов до начала манипуляций на опухолевом субстрате. Еще в 1952 г. J. P. Barnes [5] сформулировал принципы НТТТ, то есть отсутствие манипуляций на опухоли до пересечения питающих сосудов.

Несмотря на экспериментальные данные, подтверждающие целесообразность использования техники НТТТ, во многих клинических работах этот феномен не был подтвержден [12 – 14]. В настоящее время в Японии проводится большое мультицентрическое рандомизированное исследование по изучению эффективности техники НТТТ [8]. Возможно, это исследование позволит окончательно решить вопрос о целесообразности применения такой техники.

В наших исследованиях мы использовали специальный краситель ICG, обладающий способностью флюоресцировать в ближнем инфракрасном свете. Нами было показано, что при манипуляциях на опухолевом субстрате достаточно быстро, через 17–25 мин, краситель попадает в лимфатические узлы 2-го порядка в бассейне нижней брыжеечной артерии. Этот факт свидетельствует о возможной быстрой диссеминации раковых клеток при манипуляциях на опухоли. Таким образом, является

полностью обоснованной методика первичного выделения и клипирования нижней брыжеечной артерии как основной артерии, питающей опухолевый субстрат. Использование красителя ICG позволяет в реальном времени определять лимфоотток от опухоли, выявлять «сторожевые» лимфатические узлы и получать намного больше информации о возможных вариантах метастазирования раковых клеток. Важное значение имеет также возможность с помощью красителя ICG определять четкие границы распространения опухолевого процесса, что очень важно именно при использовании лапароскопических методик. Возможность определения кровотока в соединяемых анастомозом отрезках толстой кишки делает эту методику очень востребованной при использовании лапароскопических технологий в хирургии толстой кишки.

Углубленное изучение особенностей лимфооттока от опухолей толстой кишки с использованием ICG позволит разработать адекватные и онкологически обоснованные методики при опухолях различной локализации.

Выводы

Как показывает исследование лимфооттока с использованием флуоресцентного красителя ICG, манипуляции на опухолевом субстрате до лигирования питающих сосудов повышают вероятность диссеминации раковых клеток в брюшной полости. При использовании лапароскопических методик резекции опухолей толстой кишки целесообразно вначале лигировать питающие сосуды, а затем приступать к диссекции и выделению опухолевого субстрата.

Финансирование. Проведение исследования и написание статьи профинансированы авторами за свой счет.

Конфликт интересов. Авторы, принявшие участие в этом исследовании, заявили, что у них нет конфликта интересов в отношении этой рукописи.

Согласие на публикацию. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи. Все авторы дали согласие на публикацию этой рукописи.

References

1. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):418–32. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.043. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31394083.
2. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ; Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg*. 2002 Sep;89(9):1142–9. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02196.x. PMID: 12190680.
3. Wibe A, Møller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer—implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum*. 2002 Jul;45(7):857–66. doi: 10.1007/s10350-004-6317-7. PMID: 12130870.
4. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 2009 May;11(4):354–64; discussion 364–5. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19016817.
5. Barnes JP. Physiologic resection of the right colon. *Surg Gynecol Obstet*. 1952 Jun;94(6):722–6. PMID: 14931182.
6. Turnbull RB Jr, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg*. 1967 Sep;166(3):420–7. doi: 10.1097/0000658-196709000-00010. PMID: 6039601; PMCID: PMC1477415.
7. Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, Brinkhorst AP, Kluck HM, Luyk CI, et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg*. 1988 May;75(5):409–15. doi: 10.1002/bjs.1800750505. PMID: 3292002.
8. Takii Y, Shimada Y, Moriya Y, Nakamura K, Katayama H, Kimura A, et al. A randomized controlled trial of the conventional technique versus the no-touch isolation technique for primary tumor resection in patients with colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1006. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Jan;44(1):97–100. doi: 10.1093/jjco/hyt156. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24211857; PMCID: PMC3880145.
9. Grubnik VV, Grubnik YuV, Nikitenko RP. Possibilities of performance of nonstandard operative interventions in patients, suffering early gastric cancer. *Klin Khir*. 2019 Dec;86(11–12):51–5. Ukrainian. doi: 10.26779/2522-1396.2019.11-12.51.
10. Nikitenko RP, Grubnik VV, Gladchuk IZ, Stepanovichus OM. Intraoperative diagnosis of «sentinel lymph nodes» with objective to select the surgical procedure in gastric and uterus cancers. *Klin Khir*. 2020;87(5–6):89–93. Ukrainian. doi: 10.26779/2522-1396.2020.5-6.89.
11. Zaporozhyan VM, Hrubnik VV, editors. *Endoscopic surgery*. Kyiv: Medicine; 2019. 592 p. Ukrainian. ISBN: 978-617-505-733-9.
12. García-Olmo D, Ontañón J, García-Olmo DC, Vallejo M, Cifuentes J. Experimental evidence does not support use of the "no-touch" isolation technique in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1999 Nov;42(11):1449–56; discussion 1454–6. doi: 10.1007/BF02235045. PMID: 10566533.
13. Tien YW, Lee PH, Wang SM, Hsu SM, Chang KJ. Simultaneous detection of colonic epithelial cells in portal venous and peripheral blood during colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2002 Jan;45(1):23–9. doi: 10.1007/s10350-004-6109-0. PMID: 11786759.
14. Bessa X, Castells A, Lacy AM, Elizalde JI, Delgado S, Boix L, Piñol V, Pellisé M, García-Valdecasas JC, Piqué JM. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colorectal cancer: influence on neoplastic cell mobilization. *J Gastrointest Surg*. 2001 Jan–Feb;5(1):66–73. doi: 10.1016/s1091-255x(01)80015-9. PMID: 11309650.

Надійшла 23.12.2020