

УДК: 616-073.7-71:[547.631.6:611.428]:616.33-006.6-089

МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ ІНДОЦИАНІНУ ЗЕЛЕНОГО В ХІРУРГІЇ РАКУ ШЛУНКУ

Іванчов П.В.¹, Добржанський О.Ю.²

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

На даний момент гастректомія з D2 лімфодисекцією залишається основним методом лікування аденокарциноми шлунку. Однак, лімфодисекція іноді виконується не в повному об'ємі та проводиться без використання додаткових методів візуалізації. Як наслідок, повноцінна лімфаденектомія виявляється технічно складною, що може зменшувати її об'єм. Ми провели проспективне обсерваційне когортне дослідження пацієнтів з раком шлунку. Ми визначили безпечність маркування пухлини шлунку та частоту виявлення сторожового лімфатичного вузла шляхом отримання флуоресцентного зображення з метою інтраопераційної навігації з застосуванням Індоціаніну Зеленого (ІЗ). До дослідження були залучені пацієнти, які пройшли діагностичну лапароскопію для остаточного встановлення стадії захворювання та отримали від 2 до 4 курсів неоад'ювантної хіміотерапії за схемами FLOT (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin and docetaxel, українською – фторурацил, лейковорин, оксалиплатин та доцетаксел) або FOLFOX (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, українською – фторурацил лейковорин та оксалиплатин). Радикальна гастректомія або дистальна субтотальна резекція шлунку була виконана після неоад'ювантного етапу. Принаймні один сторожовий лімфатичний вузол було виявлено у 23 з 25 пацієнтів. Серед цих 23 пацієнтів середнє число флуоресцентно візуалізованих лімфатичних вузлів становило $5,8 \pm 4,2$ на кожного окремого пацієнта. Серед 23 пацієнтів, у яких було знайдено флуоресцентні лімфатичні вузли, 20 (86,9 %) пацієнтів мали принаймні один метастатичний флуоресцентний лімфатичний вузол, що свідчить про можливість тенденцію до накопичення контрасту метастатичними лімфатичними вузлами. ІЗ може бути безпечно застосований з метою інтраопераційної навігації та визначення об'єму лімфодисекції. Він також не викликає гострих та віддалених побічних реакцій. Застосування ІЗ не збільшує тривалість хірургічного втручання.

Ключові слова: сторожовий лімфатичний вузол, інтраопераційна навігація, лімфодисекція.



Цитуйте українською: Іванчов П.В., Добржанський О.Ю. Можливість застосування сучасних методів візуалізації на основі індоціаніну зеленого в хірургії раку шлунку. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(4):8с. In press. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.4.ivd>

Cite in English: Ivanchov P.V., Dobrzhanskyi O.Y. Possibilities of indocyanine green-based visualization methods in gastric cancer surgery. Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(4):8p. In press. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.4.ivd> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Добржанський О.Ю.
✉ Україна, 03022, м. Київ,
вул. Юлії Здановської, 33/43.
E-mail: oleksii.dobrzhanskyi@unci.org.ua

Corresponding author: Dobrzhanskyi O.Y.
✉ Ukraine, 03022, Kyiv,
Yulii Zdanovskoi str., 33/43.
E-mail: oleksii.dobrzhanskyi@unci.org.ua

Вступ

На даний момент радикальна гастректомія з D2 лімфодисекцією залишається основним методом лікуванням резектабельної аденокарциноми шлунку [1]. Стан лімфатичних вузлів є вагомим прогностичним фактором для виживаності пацієнтів з раком шлунку, а якісна лімфодисекція може покращити прогноз пацієнтів [2]. Однак, лімфодисекція в хірургії раку шлунку іноді виконується не в повному об'ємі та зазвичай проводиться без використання додаткових методів візуалізації [3]. Як наслідок, повноцінна лімфаденектомія іноді виявляється технічно складною, що може призводити до виконання менших об'ємів лімфодисекції та, в свою чергу, до рецидиву пухлини та зменшення загальної виживаності цієї групи пацієнтів. Тому застосування інтраопераційної навігаційної технології для допомоги у системній лімфодисекції є суттєвим для радикальної гастректомії.

Метою дослідження було визначення безпечності маркування пухлини шлунку та частота виявлення сторожових лімфатичних вузлів шляхом отримання флуоресцентного зображення з метою інтраопераційної навігації з застосуванням ІЗ при раку шлунку.

Матеріали та методи

Сторожовий Лімфатичний Вузол (СЛВ) визначається як перший лімфатичний вузол на шляху лімфовідтоку від первинної пухлини [4]. Наразі методика маркування СЛВ широко використовується в лікуванні новоутворень різної локалізації. Нещодавно рак шлунку також було визначено як об'єкт для навігаційної хірургії сигнальних вузлів. Певні дослідження вказують на те, що навігацій-

на хірургія сторожових лімфатичних вузлів може стати основою міні-інвазивної хірургії з персоніфікованою лімфаденектомією та покращити результати лікування та якість життя пацієнтів з різними видами злоякісних новоутворень, у тому числі з раком шлунку [5].

Для маркування СЛВ при раку шлунку традиційно використовувалися барвники, радіоізотопи або їх комбінація. Однак вони всі мають певні обмеження, які унеможливають їхнє рутинне використання [6].

Індоціанін Зелений (ІЗ) є популярним діагностичним реагентом, який схвалений для клінічного використання при дослідженні функції печінки та серцевого викиду [7]. ІЗ поглинає світло в ближньому інфрачервоному діапазоні з максимумом на довжині хвилі 800 нм, а також випромінює максимальну флуоресценцію на довжині хвилі 840 нм при зв'язуванні з плазмовими білками [8]. На основі флуоресцентних характеристик ІЗ було розроблено інтраопераційну систему зображень для оцінки кровотоку під час хірургічних втручань, наприклад, під час коронарного шунтування, нейроваскулярної хірургії та трансплантації органів [7; 9]. Крім того, використання флуоресцентного зображення ІЗ отримало широке поширення для маркування СЛВ при раку молочної залози [5].

Ми провели проспективне обсерваційне дослідження однієї групи пацієнтів. З метою візуалізації СЛВ було використано лапароскопічне обладнання Olympus, Visera Elite III (Olympus, Японія).

Згідно даних літератури, існують різні обсяги лімфодисекції як при резекції

шлунку, так і при гастректомії [10]. При певних об'ємах видаленню підлягають наступні групи лімфатичних вузлів:

- дистальна резекція шлунку з лімфодисекцією D1: 1, 3, 4d, 4sb, 5, 6, 7;
- дистальна резекція шлунку з лімфодисекцією D1+: 8a, 9;
- дистальна резекція шлунку з лімфодисекцією D2: 12a, 11p;
- проксимальна резекція шлунку з лімфодисекцією D1: 1, 2, 3a, 4sb, 4sa, 7;
- проксимальна резекція шлунку з лімфодисекцією D1+: 11d;
- проксимальна резекція шлунку з лімфодисекцією D2: 8a, 9, 11p;
- гастректомія з лімфодисекцією D1: 1, 2, 3, 4sb, 4d, 5, 6;
- гастректомія з лімфодисекцією D2: 1, 2, 3, 4sa, 4sb, 4d, 5, 6, 7, 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a.

Однак, в практичній діяльності існує розбіжність в кількості та групах лімфатичних вузлів, які підлягають видаленню. Надалі необхідна стандартизація груп лімфатичних вузлів при різних об'ємах резекції шлунку.

На базі відділення пухлин стравоходу та шлунку Державне Некомерційне Підприємство «Національний інститут раку» (Київ, Україна) проведено проспективне обсерваційне дослідження однієї когорти, яка включала 25 пацієнтів з раком шлунка, яким було виконано хірургічні втручання протягом 2023 та 2024 року. Методика даного дослідження була схвалена етичним комітетом ДНП «Національний інститут раку» та було отримано письмову інформовану згоду від кожного з пацієнтів до їх включення в дослідження.

Пацієнти відповідали наступним критеріям для включення в дослідження:

- вік (18–80) років;
- гістологічно підтверджена аденокарцинома шлунка;
- індекс маси тіла: (18,5–25,0) кг/м²;
- клінічний T-критерій: T1, cT2, cT3;
- клінічний N-критерій: cN0–cN+;
- відсутність віддалених метастазів.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були:

- вік менше 18 та більше 80 років;
- індекс маси тіла менше 18,5 та більше 25,0;
- пухлини T4a та T4b;
- наявність нерезектабельних регіонарних лімфатичних вузлів;
- наявність віддалених метастазів.

Рак шлунку був діагностований за допомогою фіброгастроскопії з біопсією та подальшим гістологічним підтвердженням, ендоскопічного ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії. Усі пацієнти пройшли діагностичну лапароскопію для остаточного встановлення стадії захворювання. Усі пацієнти отримали від 2 до 4 курсів неоад'ювантної хіміотерапії за схемою FLOT (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, docetaxel, українською – фторурацил, лейковорин, оксалиплатин та доцетаксел) [11] FOLFOX (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, українською – фторурацил, лейковорин та оксалиплатин) [12]. Радикальна гастректомія або дистальна субтотальна резекція шлунку була виконана після неоад'ювантного етапу. Детальна характеристика пацієнтів наведена в *Таблиці 1*.

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів (n=25) та їх лікування

Ознака	Кількість	
	n	%
Стать		
- чоловік	16	64
- жінка	9	36
Середній вік, M±SD (років)	58,1±11,3	
Локалізація пухлини (третина шлунку)		
- верхня	4	4,2
- середня	15	37,5
- нижня	6	58,3

Примітка: n – абсолютна кількість.

Продовження таблиці 1

Ознака	Кількість	
	n	%
Глибина інвазії пухлини (клінічні дані)		
- cT1	1	4,2
- cT2	9	37,5
- cT3	14	58,3
Неoad'ювантна хіміотерапія		
1. протокол		
- FLOT	21	84
- FOLFOX	4	16
2. кількість курсів		
- 2 курси	1	4
- 3 курси	5	20
- 4 курси	19	76
Глибина інвазії пухлини		
- pT0	2	8
- pT1	2	8
- pT2	6	24
- pT3	15	60
Метастатичне ураження лімфатичних вузлів		
- pN+	19	76
- pN0	6	24
Гастректомія		
1. відкрита		
- тотальна	1	4
- дистальна	1	4
2. лапароскопічна		
- тотальна	19	76
- дистальна	4	16
Лімфодисекція		
- D1+	3	12
- D2	22	88

Примітки:

M – Mediana (українською – медіана);

SD – Standard Deviation (українською – стандартне відхилення).

Результати

За результатами дослідження не було виявлено пацієнтів з ускладненнями або побічними ефектами після введення ІЗ. Індочианін було введено ендоскопічно

за 12 або за 24 години до операції (Таблиця 2). Під час хірургічного втурчання було візуально оцінено кількість флуоресцентних перигастральних лімфатичних вузлів. Виявлені флуоресцентні лімфатичні вузли були додатково промарковані в препараті для прицільного патоморфологічного дослідження.

Принаймні один СЛВ було виявлено у 23 з 25 пацієнтів. Серед цих 23 пацієнтів середнє число флуоресцентно візуалізованих лімфатичних вузлів становило $5,8 \pm 4,2$ на кожного окремого пацієнта. Серед 23 пацієнтів, у яких було знайдено флуоресцентні лімфатичні вузли, 20 (86,9 %) пацієнтів мали як мінімум один метастатичний флуоресцентний лімфатичний вузол, що свідчить про можливість накопичення контрасту метастатичними лімфатичними вузлами.

Обговорення

Наше дослідження продемонструвало ефективність та безпечність застосування ІЗ для інтраопераційної навігації та визначення об'єму лімфодисекції при хірургічному лікуванні раку шлунку.

Виявлення СЛВ є критично важливим аспектом хірургічного лікування раку шлунку. Наше дослідження показало високу ефективність методу з використанням ІЗ: принаймні один СЛВ було виявлено у 23 з 25 пацієнтів (92 %). Це співвідноситься з результатами інших досліджень, які також демонструють високу чутливість методу ІЗ для виявлення СЛВ при раку шлунку. Мета-аналіз, проведений Lim Z.Y. et al. [13] показав, що чутливість методу ІЗ для виявлення СЛВ при раку шлунку становить 94 % (95 % ДІ 91–96).

Важливим спостереженням нашого дослідження є те, що серед пацієнтів з виявленими флуоресцентними лімфатичними вузлами, 86,9 % мали принаймні один метастатичний вузол. Це може свідчити про тенденцію до накопичення контрасту метастатичними лімфатичними вузлами. Ці результати узгоджують-

Таблиця 2. Результати маркування пухлини шлунку та сторожового лімфатичного вузла в залежності від T-критерію

Характеристика	T-критерій		
	cT1 (n=1)	cT2 (n=9)	cT3 (n=14)
Введення індоціаніну			
- за 12 годин до операції, n	0	3	6
- за 24 години до операції, n	1	5	10
pT-критерій			
- pT0, n	1	-	1
- pT1, n	1	2	4
- pT2, n	0	2	6
- pT3+, n	0	3	5
Метастази в лімфатичних вузлах	0	8	12
Кількість флуоресцентно активних лімфатичних вузлів, M ± SD	5,0±0,0	6,4±4,2	5,5±3,0
Виявлення сторожового лімфатичного вузла, n	1	6	16

Примітка: n – абсолютна кількість;
M – Mediana (українською – медіана);
SD – Standard Deviation (українською – стандартне відхилення).

ся з даними Chen et al., які повідомили про 83,0 % точність у виявленні метастатичних лімфатичних вузлів за допомогою ІЗ [14].

Безпека методу є ключовим аспектом для його впровадження в клінічну практику. У нашому дослідженні не було зафіксовано жодних ускладнень або побічних ефектів після введення ІЗ, що підтверджує безпечність методу. Це узгоджується з даними літератури про низький рівень токсичності ІЗ при його використанні в різних клінічних сценаріях. Дані літератури, зокрема систематичний огляд Li Han et al. [15], не виявив жодних серйозних побічних ефектів, пов'язаних з використанням ІЗ у хірургії раку шлунку.

Незважаючи на обмеження нашого дослідження, такі як відносно невеликий розмір вибірки та одноцентровий характер, наші результати вказують на перспективність застосування ІЗ в хірургії раку шлунку. Вони узгоджуються з загальною тенденцією в літературі,

яка демонструє потенціал ІЗ для покращення лімфодисекції при раку шлунку.

Висновки

Індоціанін зелений може бути безпечно застосований з метою інтраопераційної навігації та визначення об'єму лімфодисекції в хірургії раку шлунку. Він також не викликає гострих та віддалених побічних реакцій. Застосування індоціаніну не збільшує тривалість хірургічного втручання та покращує інтраопераційну навігацію за рахунок простої та доступної візуалізації сторожових лімфатичних вузлів.

Подальші дослідження повинні зосередитися на порівнянні ефективності ІЗ з іншими методами візуалізації СЛВ, оцінці впливу методу на довгострокові онкологічні результати та вивченні можливості його застосування для персоналізації об'єму лімфодисекції. Зокрема, було б доцільно провести багаточентрове рандомізоване контрольоване дослідження для порівняння стандартної D2 лімфодисекції з персоналізованою

лімфодисекцією на основі візуалізації
СЛВ за допомогою ІЗ.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Ke B, Liang H. Current status of lymph node dissection in gastric cancer. *Chin J Cancer Res.* 2021;33(2):193-202. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2021.02.07. PMID: 34158739.
2. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(2):167-92. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008. PMID: 35130500.
3. Kinami S, Saito H, Takamura H. Significance of Lymph Node Metastasis in the Treatment of Gastric Cancer and Current Challenges in Determining the Extent of Metastasis. *Front Oncol.* 2021;11:806162. DOI 10.3389/fonc.2021.806162. PMID: 35071010.
4. Goyal A. New Technologies for Sentinel Lymph Node Detection. *Breast Care (Basel).* 2018;13(5):349-53. DOI: 10.1159/000492436. PMID: 30498420.
5. Yoon BW, Lee WY. The oncologic safety and accuracy of indocyanine green fluorescent dye marking in securing the proximal resection margin during totally laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a retrospective comparative study. *World J Surg Oncol.* 2022;20(1):26. DOI: 10.1186/s12957-022-02494-5. PMID: 35090476.
6. AV DS, Lin H, Henderson ER, Samkoe KS, Pogue BW. Review of fluorescence guided surgery systems: identification of key performance capabilities beyond indocyanine green imaging. *J Biomed Opt.* 2016;21(8):80901. DOI: 10.1117/1.JBO.21.8.080901. PMID: 27533438.
7. Panaro F, Benedetti E, Pineton de Chambrun G, Habibeh H, Leon P, Bouyabrine H, et al. Indocyanine green fluorescence angiography during liver and pancreas transplantation: a tool to integrate perfusion statement's evaluation. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2018;7(3):161-6. DOI: 10.21037/hbsn.2017.07.02. PMID: 30046566.
8. Van Manen L, Handgraaf HJM, Diana M, Dijkstra J, Ishizawa T, Vahrmeijer AL, et al. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J Surg Oncol.* 2018;118(2):283-300. DOI: 10.1002/jso.25105. PMID: 29938401.
9. Maarek JM, Holschneider DP, Harimoto J, Yang J, Scremin OU, Rubinstein EH. Measurement of cardiac output with indocyanine green transcutaneous fluorescence dilution technique. *Anesthesiology.* 2004;100(6):1476-83. DOI: 10.1097/00000542-200406000-00020. PMID: 15166567.
10. Marano L, Carbone L, Poto GE, Restaino V, Piccioni SA, Verre L, et al. Extended Lymphadenectomy for Gastric Cancer in the Neoadjuvant Era: Current Status, Clinical Implications and Contentious Issues. *Curr Oncol.* 2023;30(1):875-96. DOI: 10.3390/curroncol30010067. PMID: 36661716.
11. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. PMID: 30982686.
12. Masuishi T, Kadowaki S, Kondo M, Komori A, Sugiyama K, Mitani S, et al. FOLFOX as First-line Therapy for Gastric Cancer with Severe Peritoneal Metastasis. *Anticancer Res.* 2017;37(12):7037-42. DOI: 10.21873/anticancer.12174. PMID: 29187492.

13. Lim ZY, Mohan S, Balasubramaniam S, Ahmed S, Siew CCH, Shelat VG. Indocyanine green dye and its application in gastrointestinal surgery: The future is bright green. *World J Gastrointest Surg.* 2023;15(9):1841-57. DOI 10.4240/wjgs.v15.i9.1841. PMID: 37901741.

14. Chen QY, Xie JW, Zhong Q, Wang JB, Lin JX, Lu J, et al. Safety and Efficacy of Indocyanine Green Tracer-Guided Lymph Node Dissection During Laparoscopic Radical Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2020;155(4):300-11. DOI 10.1001/jamasurg.2019.6033. PMID: 32101269.

15. Li H, Xie X, Du F, Zhu X, Ren H, Ye C, et al. A narrative review of intraoperative use of indocyanine green fluorescence imaging in gastrointestinal cancer: situation and future directions. *J Gastrointest Oncol.* 2023;14(2):1095-13. DOI 10.21037/jgo-23-230. PMID: 37201097.

Ivanchov P.V., Dobrzhanskyi O.Y.

POSSIBILITIES OF INDOCYANINE GREEN-BASED VISUALIZATION METHODS IN GASTRIC CANCER SURGERY

Radical gastrectomy with D2 lymphadenectomy remains the primary treatment method for gastric adenocarcinoma. However, lymph node dissection in gastric cancer surgery is sometimes performed incompletely and is not accompanied by additional imaging techniques. Consequently, comprehensive lymphadenectomy is challenging. It leads to reduced volume of dissected lymph node. This study assessed the safety of gastric tumor marking and the frequency of Sentinel Lymph Node (SLN) detection through fluorescent imaging for intraoperative navigation using Indocyanine Green (ICG) in gastric cancer. We conducted single-arm prospective observational study. The study included patients who met the inclusion criteria, underwent diagnostic laparoscopy for gastric cancer staging and received 2 to 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy following either the FLOT (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin and docetaxel) or FOLFOX (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin) regimen. Radical gastrectomy or distal subtotal gastric resection was performed after the neoadjuvant phase. At least one SLN was detected in 23 out of 25 patients. Among these 23 patients, the mean number of fluorescently visualized lymph nodes was 5.8 ± 4.2 per individual patient. Among the 23 patients with identified fluorescent lymph nodes, 20 (86.9%) had at least one metastatic fluorescent lymph node, suggesting a potential tendency for contrast accumulation in metastatic lymph nodes. ICG can be safely employed for intraoperative navigation and determining the extent of lymph node dissection in gastric cancer surgery. It is safe for patients and does not induce acute or long-term adverse reactions. The use of ICG does not prolong the duration of surgical intervention and enhances intraoperative navigation through simple and accessible visualization of SLN.

Keywords: *sentinel lymphatic nodule, intraoperative navigation, lymphadenectomy.*

Надійшла до редакції 14.10.2024

Відомості про авторів

Іванчов Павло Васильович – доктор медичних наук, доктор економічних наук, професор, академік Української Академії Наук, Заслужений лікар України, завідувача кафедри хірургії № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Поштова адреса: Україна, 01103, м. Київ, вул. Подвисоцького, 4-а, КНП «Київська міська клінічна лікарня № 12», кафедра хірургії № 3.

E-mail: pavlo.v.ivanchov@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6201-4203.

Добржанський Олексій Юрійович – лікар хірург-онколог відділення пухлин стравоходу та шлунку науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології клініки онкохірургії ДНП «Національний інститут раку»; аспірант кафедри хірургії № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ.

Поштова адреса: Україна, 03022, м. Київ, вул. Юлії Здановської, 33/43.

E-mail: oleksii.dobrzhanskyi@unci.org.ua

ORCID: 0000-0001-9422-4977.