

Для цитирования: Дубровин В.Ю., Тымчук С.С., Давлетшина В.В., Павлов Р.В., Кащенко В.А. Современные возможности ICG-флуоресцентной визуализации в абдоминальной онкохирургии. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 143–159. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-143-159

For citation: Dubrovin V.Yu., Tymchuk S.S., Davletshina V.V., Pavlov R.V., Kashchenko V.A. The role of ICG-fluorescence imaging in abdominal surgical oncology. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 143–159. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-143-159

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ICG-ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОХИРУРГИИ

В.Ю. Дубровин<sup>1</sup>, С.С. Тымчук<sup>1</sup>, В.В. Давлетшина<sup>1</sup>, Р.В. Павлов<sup>2</sup>,  
В.А. Кащенко<sup>3</sup>

Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова  
Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9.

E-mail: vladislavdubrovin9@gmail.com<sup>1</sup>

ООО «Мой медицинский центр Высокие Технологии», г. Всеволожск, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 188640, г. Всеволожск, Октябрьский пр-т, 122, помещ. 311<sup>2</sup>

ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России»,  
г. Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>

Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, пр-т Культуры, 4<sup>3</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – обобщение и анализ имеющихся данных о современных методах дополнительной визуализации с использованием индоцианина зеленого, применяемых в различных направлениях абдоминальной онкохирургии. **Материал и методы.** Поиск и анализ соответствующих источников проводился в системах РИНЦ, Elibrary, PubMed, Scopus, MedLine, Elsevier, Web of Science, ScienceDirect. Использованы источники преимущественно за последние 7–10 лет. Для поиска использовались ключевые слова ICG-fluorescent navigation, ICG-fluorescence, gastric cancer, colorectal cancer, индоцианин зеленый. **Результаты.** Статья демонстрирует актуальные возможности применения ICG (indocyanine green)-флуоресцентной навигации в абдоминальной онкохирургии как перспективного современного метода. Рассматриваются аспекты применения данной методики в хирургии рака желудка, толстой и прямой кишки; идентификации перитонеального карциноматоза и метастазов печени, в билиарной хирургии и холангиографии. Описываются особенности интраоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов и картирования лимфатических узлов у пациентов с раком желудка и колоректальным раком. Помимо этого, представлена информация о возможностях сосудистой визуализации в колоректальной хирургии; обнаружения границ гепатоцеллюлярной карциномы и пораженных ею окружающих тканей, а также метастазов печени в режиме реального времени с применением индоцианина зеленого. Отдельное внимание уделено ICG опосредованной холецистэктомии и холангиографии. ICG-флуоресцентная визуализация в колоректальной хирургии и хирургии рака желудка позволяет индивидуализировать основной этап хирургического вмешательства, а также с большей результативностью добиться его функциональности, которая обусловлена адекватностью и достижением необходимого уровня избыточности объема операции. **Заключение.** Представленные данные подтверждают актуальность поиска вектора усовершенствования методов визуализации, применяемых в абдоминальной онкохирургии, для чего требуется еще больше многоцентровых проспективных исследований, направленных на поиск оптимальных способов улучшения методики.

**Ключевые слова:** индоцианин зеленый, визуализация, рак, безопасная хирургия, онкохирургия, ICG-флуоресцентная навигация, кровоснабжение, карциноматоз.

## THE ROLE OF ICG-FLUORESCENCE IMAGING IN ABDOMINAL SURGICAL ONCOLOGY

V.Yu. Dubrovin<sup>1</sup>, S.S. Tymchuk<sup>1</sup>, V.V. Davletshina<sup>1</sup>, R.V. Pavlov<sup>2</sup>,  
V.A. Kashchenko<sup>3</sup>

N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint-Petersburg State University,  
St. Petersburg, Russia<sup>1</sup>  
7/9, Universitetskaya Emb., 199034, St. Petersburg, Russia. E-mail: vladislavdubrovin9@gmail.com<sup>1</sup>  
«Moi meditsinskiy tsentr Vysokie Tekhnologii» LLC, Vsevolozhsk, Russia<sup>2</sup>  
122, Oktyabrskiy Ave., 188640, Vsevolozhsk, Russia<sup>2</sup>  
L.G. Sokolov North-Western Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency,  
St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>  
4, Kultury Ave., 194291, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

**The purpose of the study** was to summarize and analyze the available data on modern methods of additional imaging using indocyanine green (ICG) used in abdominal surgical oncology. **Material and Methods.** The search and analysis of publications over the last 7–10 years was carried out using RSCI (Russian Science Citation Index), E-library, PubMed, Scopus, MedLine, Elsevier, Web of Science, ScienceDirect systems. The following keywords were used for the search: “ICG-fluorescent navigation”, “ICG-fluorescence”, “gastric cancer”, “colorectal cancer”, “indocyanine green”. **Results.** The role of ICG-fluorescent navigation in abdominal oncology, in particular, in surgery for cancer of the stomach, colon and rectum, identification of peritoneal carcinomatosis and liver metastases, as well as in biliary surgery and cholangiography, was shown. Intraoperative visualization of sentinel lymph nodes and mapping of lymph nodes in patients with gastric and colorectal cancers were described. In addition, the information on the diagnostic value of vascular imaging in colorectal surgery, detection of the boundaries of hepatocellular carcinoma and surrounding tissues, as well as real-time liver metastases using indocyanine green, was provided. Special attention was paid to ICG-mediated cholecystectomy and cholangiography. ICG fluorescence imaging in colorectal and gastric cancer surgery makes it possible to individualize the surgical approach and provide functional surgery associated with the performance of a sufficient and prophylactically excessive volume of surgical intervention more effectively. **Conclusion.** The presented data confirm the relevance of the search for a vector of improving the imaging methods used in abdominal surgical oncology, which requires even more even more multicenter prospective cohort studies to determine the best ways of improving the technique.

**Key words:** indocyanine green, imaging, cancer, safe surgery, surgical oncology, ICG-fluorescent imaging, perfusion, carcinomatosis.

### Введение

В настоящее время благодаря развитию современных технологий, в том числе хирургических, большое внимание уделяется профилактике различных тяжелых осложнений. ICG-флуоресцентная визуализация (ICG-FI) с использованием индоцианина зеленого позволила открыть множество возможностей: оценивать кровоснабжение органов и тканей, осуществлять планирование объема вмешательства на дооперационном этапе, увеличивая его радикальность. Абдоминальная онкохирургия стала одним из главных направлений применения данной методики. В аспектах поддержания и совершенствования органосохраняющей направленности в современной хирургии ICG-FI демонстрирует свою ценность и практичность в таких направлениях, как идентификация сигнального лимфоузла (СЛУ), картирование лимфатических узлов, маркировка локализации опухоли, визуализация сосудистой анатомии, оценка достаточности кровоснабжения кишки в зоне анастомоза, выявление

перитонеального карциноматоза, визуализация метастазов печени [1]. В колоректальной хирургии несостоятельность межкишечного анастомоза является серьезным осложнением, частота которого варьирует от 7 до 19,2 %. Адекватная перфузия кишечника является главным требованием для хорошего заживления анастомоза. Интраоперационно оценка кровоснабжения основывается как на субъективном восприятии хирурга (оценка цвета серозной оболочки, пальпируемой пульсации и признаков активного кровотечения из маргинальных артерий), так и может эффективно подтверждаться объективными данными [2]. В связи с тем, что колоректальный рак по заболеваемости занимает 1-е место в Российской Федерации (77 213 случаев) и 3-е место в мире (1 931 590 случаев) после рака молочной железы и рака легкого, а также 2-е место по смертности в Российской Федерации (42 079 случаев) и в мире (935 173 случая) после рака легкого, особенно актуальны дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику ме-

тодик, которые перспективно способны повысить эффективность методов хирургического лечения колоректального рака [3].

Помимо активного применения ICG-флуоресцентной визуализации в колоректальной хирургии возможности данной методики изучаются и в хирургии рака желудка. Рак желудка один из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований во всем мире, он занимает 6-е место по заболеваемости и является четвертой ведущей причиной смерти от рака во всем мире [3]. Тотальная или субтотальная гастрэктомия обычно сочетается с лимфаденэктомией D1+, D2 или D2+. На данный момент продолжается изучение эффективности биопсии сигнального лимфатического узла, выявленного посредством ICG-навигации, при раннем раке желудка (Tis-T1N0M0). Однако этот метод не применим в случаях распространенного рака желудка. Таким образом, стандартная лимфаденэктомия (D2) остается золотым стандартом [4]. В хирургии рака желудка ICG-визуализация может помочь хирургу в осуществлении картирования лимфатических узлов и, возможно, в принятии решения относительно расширенной лимфаденэктомии. Принимая во внимание серьезные последствия не обнаруженных во время операции метастатических узлов и тот факт, что флуоресцентная визуализация на основе ICG является безопасным и простым интраоперационным инструментом, необходимы дальнейшие исследования для оценки ее клинических преимуществ. Помимо этого, данный метод может быть эффективен при маркировке опухоли для определения границ резекции с целью снижения частоты выявления позитивных краев резекции (R1, R2) по результатам гистологического исследования.

**Целью исследования** являются поиск, обобщение и анализ имеющихся данных о современных методах дополнительной визуализации с использованием ICG, применяемых для усовершенствования различных областей абдоминальной онкохирургии.

#### **Механизм действия флуоресцентных методов визуализации и особенности фармакокинетики красителей**

Флуоресценция – это свойство молекул, называемых флуорохромами, испускать флуоресцентное излучение на определенных длинах волн при возбуждении лазерным лучом или при воздействии на них ближнего инфракрасного диапазона (англ. near-infrared light, NIR), подаваемого ксенонным источником света или лазерным устройством ближнего инфракрасного диапазона излучения. При поглощении световой энергии органическими молекулами флуорохрома происходит продвижение делокализованных электронов из основного состояния на более высокий энергетический уровень. В дальнейшем возвращение из возбужденного

синглетного состояния в основное обуславливает излучение энергии в виде флуоресценции определенной длины волны. Флуоресценция может быть обнаружена с помощью специальных оптических прицелов и камер и далее передана на видеозэкран, что позволяет наблюдателю визуализировать области анатомического интереса, где накопился краситель (например, сосуды, лимфатические узлы, желчные протоки).

Фармакокинетика индоцианина зеленого представляет особый интерес для изучения, так как влияет на особенности применения данного вещества. Индоцианин зеленый – водорастворимый трикарбоцианиновый краситель, который связывается с липопротеинами крови после внутривенного введения и остается связанным во внутрисосудистом отделе до момента элиминации. Краситель избирательно поглощается гепатоцитами и выводится в неизменном виде в желчь. Этот флуорофор имеет глубину проникновения в ткани до 5 мм и период полураспада в плазме 3–5 мин с элиминацией с желчью через 15–20 мин, поэтому он идеально подходит для повторного применения [5].

#### **Возможности ICG-флуоресцентной визуализации в лимфографии**

##### *Применение ICG-FI в хирургии рака желудка*

Внедрение флуоресцентных методов визуализации, в частности ICG- флуоресцентной навигации, в хирургию рака желудка позволило применять их при детекции сигнального лимфатического узла, картировании лимфатических узлов и маркировке границ опухоли в целях определения границ резекции. Метастазирование в регионарные лимфатические узлы при раке желудка является наиболее важным прогностическим фактором, и, по имеющимся данным, оно встречается в 2–18 % случаев раннего рака желудка (РРЖ). По данным ретроспективного исследования L.M. Milhom et al., включавшего 178 пациентов с ранним раком желудка, которым была выполнена гастрэктомия, метастазы в лимфатических узлах присутствовали в 13,48 % случаев. Из них 3,96 % выявлены при стадии опухоли T1a и 20,58 % – при стадии T1b [6]. Чтобы с большей точностью определить наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, изучается возможность идентификации и последующего гистологического исследования сторожевого лимфатического узла у пациентов с диагностированным РРЖ. Полученные данные могут быть полезны в принятии решения о тактике лечения пациента. Навигационная хирургия сторожевого лимфоузла – вмешательство, направленное на обнаружение лимфатических узлов, которые ближе всего расположены к первичной опухоли и куда в первую очередь по лимфатической системе перемещаются метастазы. Введение ICG осуществляется интраоперационно посредством эндоскопии

ческой инъекции небольшого количества вещества (0,75–1,25 мг) в 4 точки подслизистого слоя желудка вокруг первичной опухоли, общим объемом 2 мл (рис. 1). Также возможен вариант экстрагастрального введения лапароскопически (рис. 2). По завершении введения индоцианина зеленого в течение некоторого времени (несколько минут) отмечается флуоресценция лимфатических сосудов в количестве 1–2, объединяющихся за период 10–15 мин в сигнальный лимфоузел (рис. 3) [7, 1].

Изначально изучалось применение индоцианина зеленого в качестве моноиндикатора. Впоследствии в различных исследованиях было экспериментально оценено и предложено использование ICG совместно с радиоизотопом (двойной метод), что значительно улучшило чувствительность и специфичность [8]. D.W. Kim et al., чье исследование включало 28 пациентов с РРЖ, были идентифицированы с помощью двойного метода 443 лимфатических узла и 184 сторожевых узла

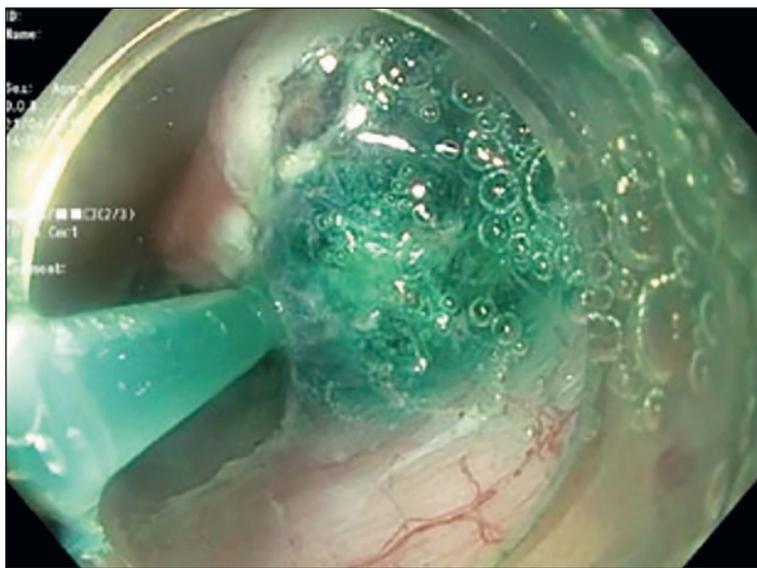


Рис. 1. Эндоскопическое введение ICG в подслизистый слой после циркулярного разреза слизистой желудка по периметру опухоли [41]  
Fig. 1. Endoscopic injection of ICG into the submucosa after a circular incision of the gastric mucosa along the perimeter of the tumor [41]

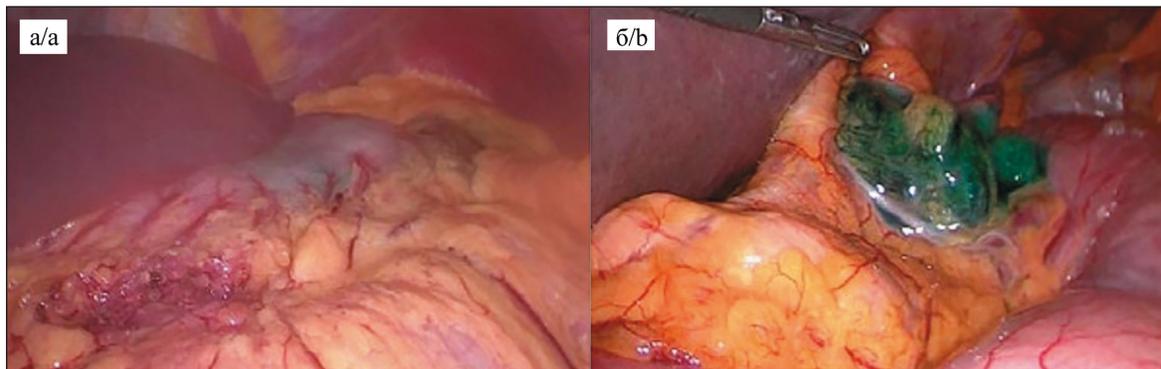


Рис. 2. Визуализация введения ICG при лапароскопии (а – подслизистое введение; б – экстрагастральное введение) [41]  
Fig. 2. Visualization of ICG injection during laparoscopy (a – submucosal injection; b – extragastric injection) [41]

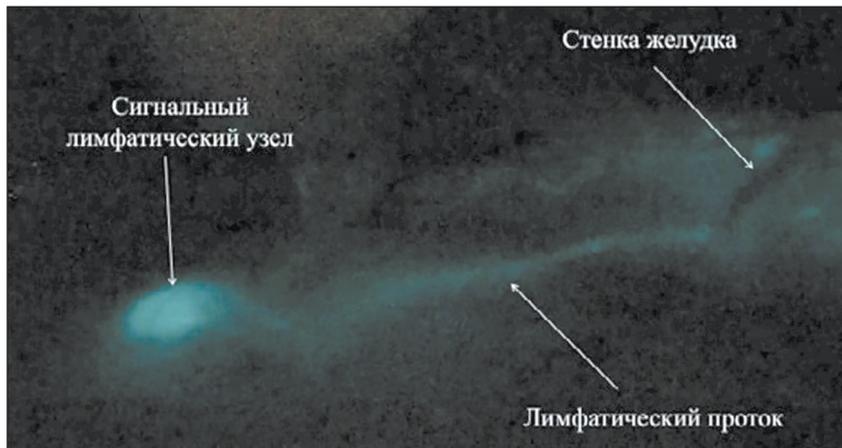


Рис. 3. Опухоль, лимфатический проток и лимфатический узел представляют классическую триаду [41]  
Fig. 3. The tumor, lymphatic duct and lymph node represent a classical triad [41]

(41,5 %). Чувствительность при использовании метода ICG в ближнем инфракрасном диапазоне без радиоизотопа составила 98,9 %, специфичность – 76,0 %, а частота ложноположительных результатов – 25,4 % по сравнению с методом двойного отслеживания [9]. Данные результаты свидетельствуют о повышении эффективности флуоресцентной визуализации при комбинации двух различных методик. Наиболее ранним и чаще используемым препаратом для диагностической визуализации (в частности, в навигационной хирургии при идентификации сигнального лимфоузла, картировании лимфоузлов, оценке достаточности кровоснабжения зоны кишечного анастомоза и прочих) во многих странах является технеций-99, благодаря своей относительно невысокой стоимости, достаточной распространенности и доступности. Однако ICG обладает рядом преимуществ по сравнению с применением  $^{99}\text{Tc}$  или еще одного красителя – лимфазурина, которые заключаются в том, что индоцианин зеленый имеет более короткий временной интервал между инъекциями и не требует использования гамма-зонда. Действие ICG основано на испускании флуоресцентного излучения молекулами препарата, накапливающегося в лимфатических узлах, которое хирург обнаруживает визуально. Это обеспечивает точную идентификацию сторожевых лимфатических узлов, в то время как радиоизотопный метод основан на сравнительной оценке значений гамма-излучения в области биопсии или хирургического вмешательства. Простота использования и чувствительность ICG делают его привлекательной альтернативой радиоизотопу. Основными ограничениями методики являются возможность ее использования только для обнаружения поверхностных лимфатических узлов и продолжительность времени диссекции не более 30 мин в связи с быстрым печеночным клиренсом препарата. По мнению Murawa et al., использование ICG может сочетать преимущества  $^{99}\text{Tc}$  и лимфазурина [10]. По результатам мета-анализа M.F. He et al. визуальная навигация в сочетании с биопсией сигнального лимфатического узла под контролем ICG клинически осуществима и особенно эффективна в отношении РРЖ. Высокая чувствительность может быть достигнута при воздействии ближнего инфракрасного диапазона на индоцианин зеленый. Различия в чувствительности при диаметре опухоли  $\leq 30$  мм и  $> 30$  мм в случае открытого вмешательства и лапароскопической хирургии были незначительными ( $p > 0,05$ ) [11].

#### *Особенности применения*

#### *ICG-флуоресцентной визуализации в случае паратуморозного введения флуорофора*

Сейчас с совершенствованием методов инструментальной диагностики и распространением системы раннего скрининга доля выявления раннего рака желудка (Tis-T1N0M0) в Корее и Японии

превышает 60 % [9]. Однако в России рак желудка выявляется преимущественно на поздних стадиях. Частота метастазирования при раннем раке желудка варьирует: при T1a – 0–7 %, при T1b – 15–20 % [12]. В ретроспективное исследование, проведенное Y. Ushimaru et al., были включены 84 пары пациентов со сходными характеристиками (пол, возраст, ИМТ, cTNM и гистологический тип опухоли; а также вид хирургического доступа, время вмешательства и кровопотеря), которым проведена лапароскопическая дистальная субтотальная резекция желудка с выполнением эндоскопической маркировки границ опухоли индоцианином зеленым и без нее. Группа ICG имела более короткое время вмешательства ( $p < 0,001$ ), меньшую интраоперационную кровопотерю ( $p = 0,005$ ) и значительно меньшее время послеоперационного пребывания в стационаре ( $p < 0,001$ ). Положительные края резекции были подтверждены в 5 (6,0 %) случаях в группе без ICG, тогда как в группе ICG их не было ( $p = 0,008$ ). Введение ICG осуществляется интраоперационно посредством эндоскопической инъекции небольшого количества вещества в подслизистый слой желудка вокруг первичной опухоли. Введенный ICG не привел к каким-либо нежелательным явлениям во время операции. Таким образом, флуоресцентная визуализация с ICG осуществима, безопасна и потенциально может быть использована при маркировке опухоли для определения линии хирургической резекции [13].

#### *Картирование лимфатических узлов при раке желудка*

В хирургии рака желудка важное место занимает адекватная лимфодиссекция, которая позволяет значительно улучшить отдаленную выживаемость и точность стадирования опухоли у больных раком желудка. С тех пор как в 1994 г. S. Kitano et al. представили данные об использовании лапароскопической гастрэктомии у пациентов с раком желудка, данная операция стала широко использоваться в клинической практике [14]. Сегодня лимфаденэктомия часто выполняется без помощи методов визуализации в соответствии с опытом хирурга. Однако из-за сложной сосудистой анатомии и лимфодренажа вокруг желудка актуален вопрос эффективной и достаточной лимфодиссекции без увеличения связанных с операцией осложнений при выполнении дистальной субтотальной резекции желудка или гастрэктомии (рис. 4, 5). ICG позволяет выявить большее количество положительных л/у и снизить частоту несоответствия л/у при выполнении D2-лимфодиссекции. Q.Y. Chen et al. проведено рандомизированное исследование, в ходе которого 133 пациентам выполнена лапароскопическая гастрэктомия с D2-лимфодиссекцией под контролем ICG и 133 – стандартная лапароскопическая гастрэктомия с D2-лимфодиссекцией без ICG-визуализации. По результатам, общее число

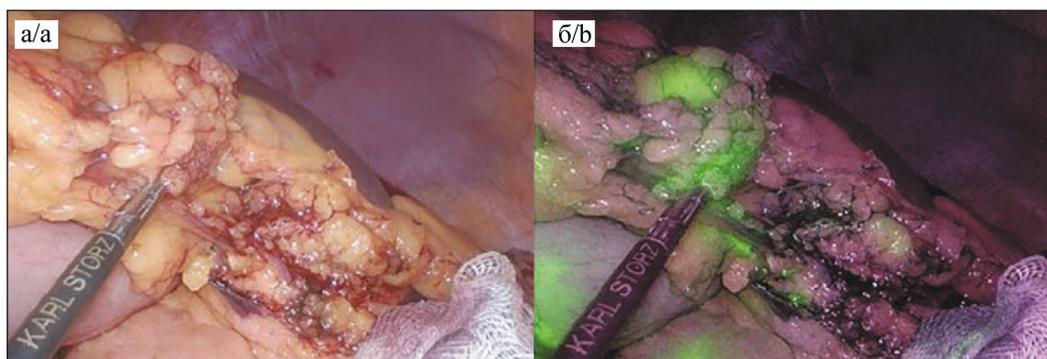


Рис. 4. В ходе выполнения лимфодиссекции группы 4sb демонстрируется визуализация лимфоузлов при осмотре в белом свете (а) и в режиме ближнего инфракрасного излучения (NIR-флуоресценция) (б) [41]

Fig. 4. Visualization of lymph nodes during 4sb lymph dissection, white light image (a), near infrared light image (NIR-fluorescence) (b) [41]

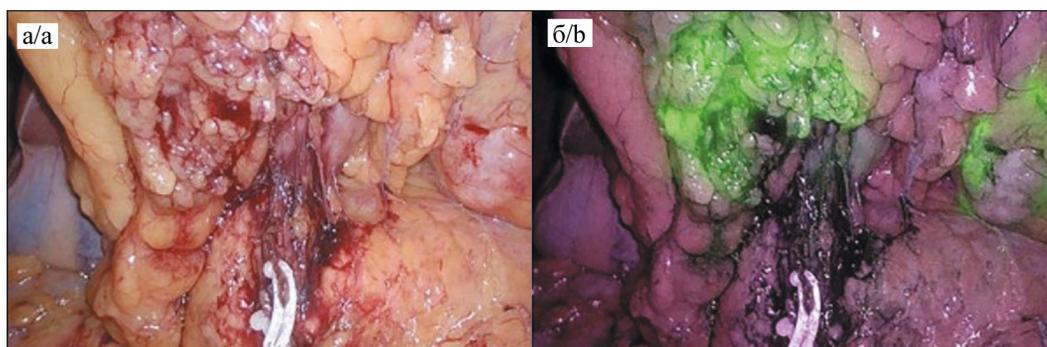


Рис. 5. Лимфодиссекция 6-й группы лимфатических узлов на этапе лапароскопической резекции желудка в обычном свете (а) и в режиме NIR-флуоресценции (б). Правые желудочно-сальниковые сосуды клипированы и пересечены. Флуоресценция в правой части фото (б) соответствует месту расположения опухоли желудка [41]

Fig. 5. Lymph node dissection of the 6th group of lymph nodes during laparoscopic gastric resection in normal light (a) and in NIR-fluorescence mode (b). The right gastro-omentum vessels are clipped and crossed. The fluorescence in the right part of photo (b) corresponds to the location of the stomach tumor [41]

лимфоузлов, удаленных в группе пациентов с ICG, было значительно больше, чем в группе без ICG (49,6 vs 41,7,  $p < 0,001$ ), а частота несоответствия лимфатических узлов в группе с ICG была ниже, чем в группе без ICG (31,8 % vs 57,4 %,  $p < 0,001$ ). В то же время процесс послеоперационного восстановления был сопоставим, и не было обнаружено достоверной разницы между группами ICG и не-ICG по частоте (20 из 129 пациентов [15,5 %] vs 21 из 129 [16,3 %],  $p = 0,86$ ) или тяжести осложнений в течение 30 дней после операции [7].

#### *Роль ICG-FI визуализации при картировании лимфатических узлов в колоректальной хирургии*

При выполнении вмешательства по поводу колоректального рака лимфодиссекция является неотъемлемым компонентом операции. Имеются определенные стандарты лимфодиссекции, однако вопрос ее достаточного объема не теряет актуальности. Благодаря интраоперационному применению ICG-флуоресцентной навигации имеется возможность индивидуализировать лимфодиссекцию, определить наличие флуоресцирующих лимфоузлов, выходящих за границы стандартной

области лимфаденэктомии, и, как следствие, расширить ее объем и увеличить радикальность операции. Данные о расположении визуализируемых лимфоузлов могут приводить к изменению плана хирургического вмешательства и стратегии лечения пациента. Количество лимфоузлов, пораженных метастазами и подвергшихся патоморфологическому изучению, обуславливает прогноз колоректального рака. Важно учитывать необходимость анализа определенного количества лимфатических узлов (не менее 12–16) для наибольшей диагностической значимости результата. Таким образом, подчеркивается польза применения ICG-FI в увеличении числа выявленных лимфатических узлов во время хирургического вмешательства. N. Nishigori et al. проведено проспективное исследование, в которое был включен 21 пациент с выполненной лапароскопической резекцией кишки по поводу колоректального рака с интраоперационной флуоресцентной навигацией. У 11 из них опухоль локализовалась в прямой кишке, у 4 – в восходящей ободочной кишке, у 3 – в сигмовидной кишке, у 1 – в поперечной ободочной кишке, у 1 – в слепой кишке и у 1 – в аппендиксе. После эндоскопической перитуморозной инъекции раствора

ICG и последующего картирования лимфатических узлов у 23,5 % пациентов требовалось изменение в объеме лимфаденэктомии, у 16,7 % – изменение плана резекции кишечника [15].

В исследовании М. Carpioli et al. с помощью ICG-FI было выявлено 499 лимфатических узлов у 32 пациентов с колоректальным раком. Исследовано гистологически 50 ICG-положительных лимфатических узлов за пределами стандартной области лимфодиссекции, однако ни в одном из них не выявлено метастазов. Это показывает, что хирургия под контролем ICG безопасна и осуществима, не имеет лучевого воздействия. Однако при высоком уровне чувствительности имеется достаточно низкий уровень специфичности [16].

Кроме того, показано, что ICG убивает раковые клетки толстой кишки *in vitro* за счет фотодинамического эффекта. Синглетный кислород, высвобождаемый при возбуждении ICG, способствует образованию продуктов перекисного окисления липидов, которые убивают опухолевые клетки толстой кишки. Несмотря на перспективность данного направления, исследования *in vivo* необходимы для определения жизнеспособности экспериментальных методов лечения [10].

Применение ICG подразумевает возможность его перитуморозного введения как периоперационно, так и интраоперационно. При интраоперационном использовании хирургу необходимо предотвратить раздувание толстой кишки, что осуществляется ее компрессией проксимальнее опухоли. Рекомендуется развести 25 мг ICG в 20 мл физиологического раствора. Не позднее 10–15 мин перед вмешательством краситель инъецируют эндоскопически перитуморально в подслизистый слой (болусно по 0,5–1 мл на каждый квадрант опухоли) или в область рубца, в случае наличия в анамнезе факта удаления первичной опухоли. Таким образом будет обеспечиваться правильная диффузия в лимфатические сосуды. Эффективное действие ICG-флуоресценции для выполнения лимфаденэктомии сохраняется не более 120 мин после введения красителя (рис. 6) [1, 5]. Помимо этого, описан способ субсерозной инъекции ICG перитуморально во время операции посредством лапароскопии при использовании инфузионной системы Butterfly, связанной со шприцем с индоцианином зеленым [1]. У представленного способа есть ряд недостатков, к которым относятся трудность осуществления и поверхностность введения препарата, что способствует попаданию ICG на брюшину и затруднению или даже невозможности интерпретации результатов. Однако имеются результаты исследования, в котором сравнивались два вышеуказанных способа. Эндоскопическая подслизистая инъекция ICG проведена 7 (33 %) пациентам. Из них у 3 пациентов, которым выполнена эндоскопическая подслизистая инъекция, произошла экстравазация ICG, и адекватно

провести картирование лимфатических узлов не удалось. В 4 случаях по результатам картирования лимфатических узлов был изменен объем резекции. Еще 14 (67 %) пациентам выполнили интраоперационную лапароскопическую перитуморальную субсерозную инъекцию индоцианина зеленого. Таким образом, по мнению М. Но и et al., лапароскопическая субсерозная инъекция ICG является более предпочтительным путем для введения ICG, так как она сводит к минимуму экстравазацию и помогает идентифицировать дренажные лимфатические узлы без увеличения длительности операции [17].

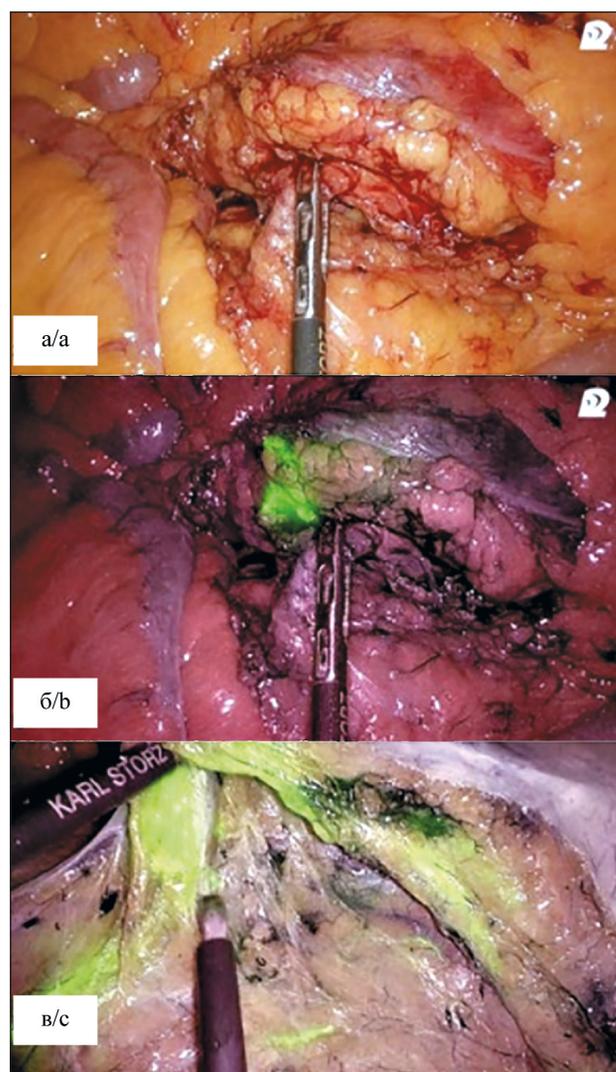


Рис. 6. Демонстрируется флуоресцентная лимфография во время выполнения этапа левосторонней гемиколэктомии в обычном свете (а) и в режиме NIR-флуоресценции (б). Отмечается флуоресценция апикальных лимфатических узлов у основания нижней брыжеечной артерии (б). На изображении (в) – этап медиолатеральной мобилизации под флуоресцентным контролем [1]

Fig. 6. Fluorescent lymphography during left-sided hemicolectomy in normal light (a) and in NIR-fluorescence mode (b). Fluorescence of apical lymph nodes at the base of the inferior mesenteric artery (b), medirolateral mobilization under fluorescent control (c) [1]

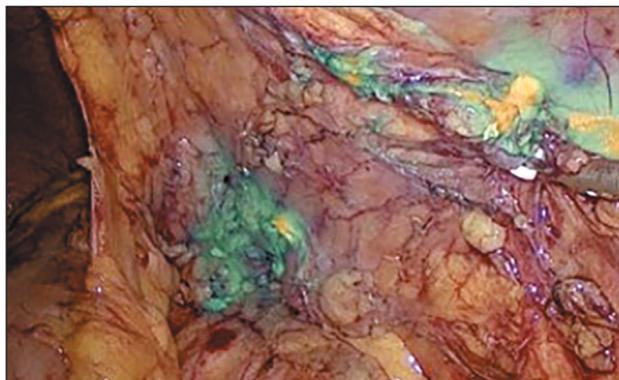


Рис. 7. Этап лапароскопической резекции левых отделов при раке селезеночного угла ободочной кишки, в зажиме левая ободочная артерия (клипирована). Демонстрирована различная интенсивность накопления ICG, которая проявляется различными цветами свечения (оранжевый цвет – максимальная концентрация красителя) [41]

Fig. 7. Laparoscopic resection of the left colon in cancer of the splenic angle of the colon; the left colon artery is clamped (clipped). Different intensity of ICG accumulation, which is manifested in different colors of luminescence (orange is the maximum concentration of the dye), is demonstrated [41]

Таким образом, флуоресцентная визуализация после эндоскопической перитуморальной инъекции ICG может быть использована для картирования лимфатических узлов при операциях по поводу колоректального рака (КРР). Однако в определенных случаях можно столкнуться с ограничениями данной методики. Есть риск затруднения визуализации лимфатических узлов в связи с проникновением красителя в окружающие ткани и его распространением внутри брюшной полости при нарушении техники инъекции, а также при контакте флуорофора с рабочими частями хирургического инструментария. Нарушение структуры и последующее замещение соединительной тканью лимфатических сосудов у больных раком прямой кишки после неoadъювантной лучевой терапии также способствуют осложнению визуализации [18].

Некоторые особенности имеются при картировании лимфатических узлов в случае локализации рака ободочной кишки в селезеночном изгибе. Лимфоотток от области селезеночного изгиба направлен вдоль восходящей ветви *a. colica sinistra* (часто), левой ветви *a. colica media* (редко). В таком случае вариантами оперативного вмешательства являются расширенная правосторонняя гемиколэктомия либо левосторонняя гемиколэктомия. Так, Р. Tejedor et al. представлен клинический случай пациента, которому выполнена роботизированная резекция толстой кишки по поводу опухоли селезеночного изгиба (T3N1M0). С помощью интраоперационной ICG-визуализации идентифицированы лимфоузлы вдоль восходящей ветви *a. colica sinistra* и выполнена левосторонняя гемиколэктомия. Можно прийти к выводу, что лимфатическое картирование в режиме реального времени позволяет хирургу определить тип не-

обходимого вмешательства [19]. Помимо этого, по данным С.Е. Vasey et al., лимфоотток на 60-й мин значительно преобладал по лимфатическим сосудам и лимфоузлам вдоль *a. colica sinistra* (рис. 7) у 96 % пациентов (интерквартильный диапазон, 113–413) по сравнению с *a. colica media* (интерквартильный диапазон, 15–49;  $p < 0,0001$ ), что в 9,2 раза больше в первом случае. Лимфодиссекция этих лимфоузлов должна быть приоритетной при резекциях у пациентов с опухолью в селезеночном изгибе с важным вторичным акцентом на лимфатические лимфоузлы вдоль левой ветви *a. colica media* [20].

#### *Идентификация сторожевого лимфатического узла в случае колоректального рака*

Изначально флуоресцентная идентификация сторожевого лимфатического узла (СЛУ) была предложена как вспомогательный метод в хирургии рака молочной железы, затем методика стала применяться при хирургическом лечении меланомы и рака различных отделов желудочно-кишечного тракта. В настоящее время в колоректальной хирургии ведется активная дискуссия относительно целесообразности выявления СЛУ при КРР. Обнаружение СЛУ определяет такие задачи, как ультрастадирование и улучшение показателей выживаемости и прогноза заболевания при назначении адъювантной химиотерапии, обусловленном повышением стадии заболевания. Кроме того, лимфатическое картирование может помочь определить характер регионарного бассейна и распознать aberrантный лимфатический путь дренирования, который может изменить степень радикальности лимфаденэктомии, реализуя концепцию индивидуальной хирургии. Выявленные СЛУ (рис. 8) в дальнейшем подлежат патоморфологической и иммуногистохимической оценке на предмет наличия метастазов и микрометастазов. ICG-флуоресценция позволяет выявлять лимфоузлы внутри или за пределами стандартной зоны и менять план вмешательства. Мезоколические СЛУ вне традиционного поля резекции идентифицированы у 4 из 18 пациентов с помощью ICG-визуализации [18].

Отмечено выявление сторожевого лимфатического узла при ICG-визуализации у 25 из 26 пациентов с диагностированным раком толстой кишки (частота обнаружения – 96 %), а при гистологическом исследовании материала метастатическое поражение было обнаружено у 9 из 11 пациентов (чувствительность – 82 %). В среднем частота идентификации СЛУ составляет 89–98 % при ложноотрицательном показателе – 18–67 %. Представленные результаты демонстрируют, что ICG-флуоресцентная визуализация является эффективной альтернативой  $^{99}\text{Tc}$ , при использовании которого ложноотрицательный показатель равен

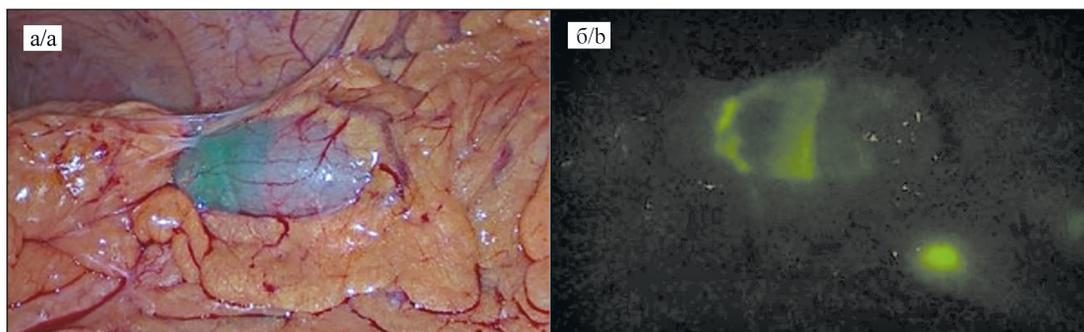


Рис. 8. На данном изображении представлено флуоресцентное свечение сигнального лимфоузла при проведении вмешательства по поводу рака нисходящего отдела ободочной кишки при осмотре в белом свете (а) и в режиме ближнего инфракрасного излучения (NIR-флуоресценция) (б) [1]

Fig. 8. Fluorescent glow of the sentinel lymph node during surgery for cancer of the descending colon when examined in white light (a) and in near-infrared light (NIR-fluorescence) (b) [1]

40 % [10]. Сопоставимые результаты получены С. Alius et al., согласно которым частота обнаружения СЛУ при колоректальном раке составляет 90–95 %. Однако выявлена переменная чувствительность в диапазоне от 0 до 85,6 % в обнаружении метастазов в удаленных лимфоузлах после гистологического исследования [21]. Для повышения эффективности методики путем предотвращения рассеивания флуоресценции Н. Andersen et al. исследована возможность применения смеси ICG с альбумином, но значимых результатов с точки зрения идентификации лимфатических узлов отмечено не было [22]. S.H. Emile et al. в метаанализе, в который было включено в общей сложности 12 исследований (248 пациентов), оценивали чувствительность и специфичность ICG-флуоресценции при обнаружении сторожевых лимфатических узлов при колоректальном раке. Авторы сообщили о точности методики, равной 75,7 %, чувствительности – 71 %, специфичности – 84,6 % [23].

Для идентификации сигнального лимфатического узла требуется выполнение аналогичной техники введения флуорохрома, как и при картировании лимфоузлов, однако становится неэффективным проведение предоперационного эндоскопического перитуморозного инъецирования, так как флуоресценция СЛУ чаще всего определяется в течение первых 10–15 мин после инъекции флуорофора, что требует введения индоцианина зеленого непосредственно во время операции. Индоцианин зеленый остается в регионарных лимфатических узлах на протяжении 24–48 ч.

*Возможности ICG-флуоресцентной навигации при боковой тазовой лимфодиссекции (LPLD) у пациентов с раком прямой кишки*

Одним из методов локорегионарного контроля рецидивов после резекции прямой кишки по поводу рака является латеральная тазовая лимфодиссекция (LPLD), что является ее боль-

шим преимуществом. В то же время при LPLD наблюдается увеличение продолжительности вмешательства, кровопотери, а также частоты нарушений мочеиспускания и мужских сексуальных расстройств. Показатель успешности выявления СЛУ с помощью ICG-визуализации при LPLD у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки составил 92,5 % (в 3,3 раза выше, чем без применения ICG). По данным М. Kusano et al., боковые СЛУ выявлены у 92,5 % пациентов. Из них 54,3 % СЛУ обнаружены в области внутренней подвздошной артерии, 42,5 % – obturatorной, 2,1 % – наружной подвздошной и 0,1 % – общей подвздошной [24]. По результатам крупного РКИ JCOG0212 у 7 % пациентов с клинической стадией II/III рака нижнеампулярного отдела прямой кишки без признаков регионарного метастазирования по данным клинических и инструментальных методов исследования, проведенных предоперационно, обнаружены и подтверждены гистологически метастазы в лимфоузлах малого таза с помощью ICG-флуоресценции [25]. Т. Akiyoshi et al. приходят к выводу, что частота латерального тазового метастазирования составляет 20 %, отрицательная прогностическая ценность – 100 % [26]. Также отмечено, что успешность визуализации лимфоузлов при LPLD напрямую зависит от дозы введения индоцианина зеленого. Так, при дозе введения ICG менее 5 мг/мл лимфатические узлы не обнаруживаются [21].

Также ICG-FI показывает свою эффективность и повышает безопасность LPLD при флуоресцентной визуализации мочеточников, внутренней подвздошной артерии и ее ветвей. S. Ryu et al. проведено исследование, в которое включено 14 пациентов. У 11 пациентов был рак прямой кишки, у 1 – рак анального канала, у 2 – рецидив рака прямой кишки. ICG-флуоресцентная визуализация проведена 11 пациентам, у всех мочеточники четко идентифицированы как флуоресцентные до диссекции вокруг мочеточника, флуоресцировали внутренние подвздошные с ветвями, пупочные и

верхние пузырьные артерии. Время от внутривенного введения ICG до флуоресценции внутренней подвздошной артерии составило в среднем 38 с (17–57), что демонстрирует снижение частоты интраоперационных осложнений при LPLD [27].

Биопсия сторожевого лимфатического узла может иметь особое применение у пациентов с верифицированным раком прямой кишки при выполнении трансанальных резекций, в результате чего может измениться объем резекции на более радикальный [21].

### Направления и аспекты использования ICG-навигации при внутривенном введении красителя

#### *Роль IC-FI в оценке кровоснабжения кишки*

ICG-FI является вспомогательным инструментом для определения оптимального уровня резекции кишки благодаря интраоперационной оценке и анализу индивидуальных особенностей анатомии сосудистого русла в каждом конкретном случае. При этом индоцианин зеленый рекомендуется вводить интраоперационно внутривенно струйно в объеме 5 мл (5–10 мг препарата). В сосудистую фазу артерии лучше всего флуоресцируют на протяжении первых 40 с. Через указанное время начинается паренхиматозная фаза, и уровень флуоресценции постепенно снижается. Пока свойства красителя сохраняют свое действие, имеется возможность четкой визуализации сосудов, кровоснабжающих кишку.

Благодаря ICG-FI имеется возможность оценивать достаточность перфузии тканей кишки и тем самым снижать риск развития несостоятельности межкишечного анастомоза. Данное осложнение встречается в колоректальной хирургии с частотой 7–19,2 % [2], с летальностью до 32 % [1]. Наиболее распространенной причиной несостоятельности является нарушение перфузии тканей кишки в зоне межкишечного анастомоза. Применение ICG облегчает определение оптимального места резекции во время разделения брыжейки и позволяет отчетливо визуализировать области ишемии или плохой перфузии до момента выполнения анастомоза после разделения брыжейки (рис. 9), что значительно облегчает оценку васкуляризации после завершения реконструкции [5]. Оценка и анализ перфузии тканей, осуществляемые при ICG-флуоресцентной ангиографии, дают возможность, помимо традиционной оценки достаточности кровоснабжения тканей, которая основана на субъективном восприятии хирурга (оценка цвета серозной оболочки, пальпируемой пульсации и признаков активного кровотока из маргинальных артерий), получить более точное измерение уровня перфузии тканей. Это способствует снижению риска несостоятельности анастомоза, благодаря возможности интраоперационного изменения и моделирования оперативного вмешательства,



Рис. 9. Видны распределение перфузии толстой кишки при использовании ICG-флуоресцентной визуализации, а также четкий край демаркации. Зеленым цветом светится хорошо перфузируемая часть кишки, красным – плохо перфузируемая [41]  
Fig. 9. The distribution of colon perfusion and a clear edge of demarcation are clearly visible when using ICG – fluorescent imaging. The well-perfused part of the intestine glows green, the poorly perfused part glows red [41]

связанного с адекватной и более детальной оценкой кровоснабжения тканей в области межкишечного анастомоза, что особенно значимо для коморбидных пациентов и при наличии сложностей формирования анастомоза [1].

По мнению L. Voni et al., для оценки перфузии кишки рекомендуется введение раствора ICG двумя болюсами по 3 мл (0,2 мг/кг). Первое введение выполняют после разделения брыжейки, что позволяет визуализировать участки с хорошей перфузией. Второе болюсное введение осуществляется до выполнения межкишечного анастомоза для подтверждения адекватной васкуляризации. В некоторых случаях можно обнаружить разницу между запланированной линией резекции и границами участков с хорошей перфузией и скорректировать уровень линии пересечения [5].

Проведено крупное проспективное мультицентровое исследование PILLAR II, в которое включено 147 пациентов. Вмешательства проводились по поводу дивертикулита (44 %), рака прямой кишки (25 %) и ободочной кишки (21 %). ICG-флуоресцентная ангиография способствовала изменению уровня пересечения кишки у 11 (8 %) пациентов. Несостоятельность анастомоза составила 1,4 %; при этом у 11 пациентов, которым изменили уровень пересечения кишки, несостоятельности анастомоза не было [28].

В качестве итога приведены результаты мета-анализа G. Tang et al., в котором проанализированы результаты 20 исследований (5125 пациентов с хирургическим вмешательством по поводу КРП). Применение ICG-флуоресцентной визуализации не снижало частоту повторных операций, частоту конверсии или смертность. Но ICG-FI действительно снижала частоту несостоятельности анастомоза, а также уменьшала объем интраоперационной кровопотери. Кроме того, применение ICG не увеличивало частоту общих послеоперационных осложнений,

послеоперационной кишечной непроходимости, кровотечений из анастомоза, возникновения стриктур анастомоза и время операции [29].

### ICG-флуоресцентная визуализация в билиарной хирургии и холангиографии

#### *Визуализация внепеченочных желчевыводящих путей*

В последние годы флуоресцентная визуализация с применением ICG приобрела популярность в гепатобилиарной хирургии. Наиболее активно методика применяется в качестве вспомогательного метода при холецистэктомии, особенно лапароскопическим доступом. Серьезным осложнением этой операции все еще является повреждение желчных протоков. Несмотря на то, что лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) является очень распространенным вмешательством, частота травм желчных протоков составляет 0,3–0,7 % [30]. Помимо истечения желчи и риска возникновения желчного перитонита, повреждение желчных путей может привести к обструкции с последующей механической желтухой. Позднее распознавание данного осложнения остается достаточно частым явлением, что, в свою очередь, приводит к снижению качества жизни пациентов. Основной причиной повреждения желчных путей является неправильная идентификация анатомических структур. Важным аспектом вмешательства является достижение «critical view of safety» (CVS) перед пересечением

пузырной артерии и пузырного протока, что является стандартом выполнения ЛХЭ. В исследовании М.А. Nijssen et al. оценивалась эффективность достижения CVS во время ЛХЭ у 1108 пациентов по данным протоколов хирургических вмешательств и видеозаписей операций. Обнаружено, что CVS достигнут только в 10,8 % случаев и лишь в 18,7 % случаев протоколы вмешательств и видеозаписи совпадали в оценке CVS. Следует отметить, что ни у одного из пациентов с повреждением желчных путей CVS не был достигнут [31]. Актуальными являются поиск и применение методов улучшения визуализации анатомических структур. Одним из таких методов является интраоперационная холангиография. ICG в объеме 4 мл рекомендуется вводить внутривенно не менее чем за 30 мин до операции, что позволяет флуорофору накопиться в желчи. При плановой холецистэктомии ICG рекомендуется вводить за 6–10 ч до процедуры. Таким образом, большая часть индоцианина зеленого аккумулируется во внепеченочных протоках со снижением концентрации в паренхиме печени. После введения флуорофор накапливается в желчи, что способствует улучшению визуализации анатомии желчных путей, особенно в треугольнике Кало (рис. 10). Стандартная доза ICG для флуоресцентной холецистэктомии составляет 0,1–0,2 мг/кг [5].

Применение ICG позволяет идентифицировать анатомию желчевыводящих путей с чувствитель-

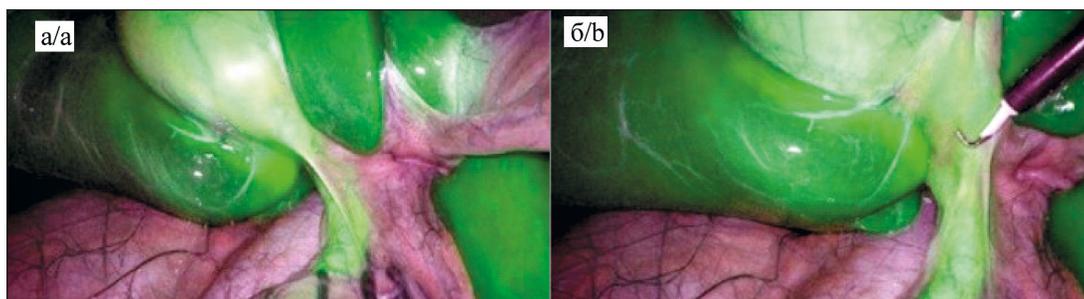


Рис. 10. Контроль расположения магистральных желчных протоков: а – передний; б – задний вид при лапароскопии в флуоресцентном режиме [41]

Fig. 10. The location of the main bile ducts is monitored: a – anterior; b – posterior view during laparoscopy in fluorescent mode [41]

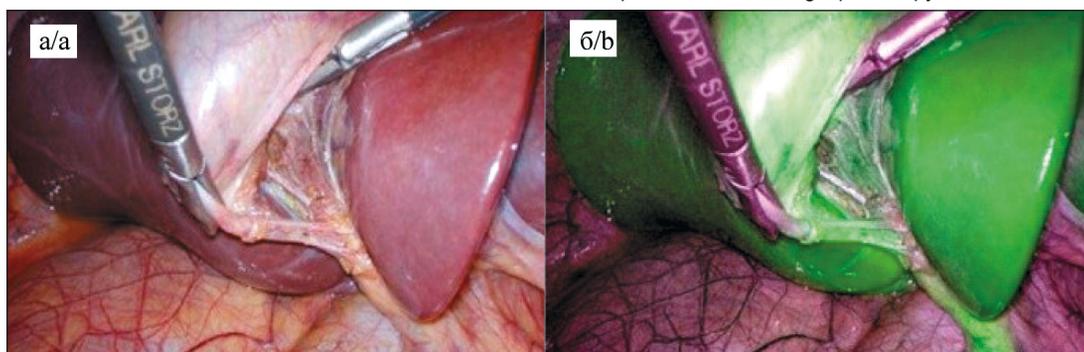


Рис. 11. Выполнение этапа лапароскопической холецистэктомии. Представление переднего вида критериев безопасности по Strasberg в обычном свете (а) и в режиме флуоресценции (б). Видно место соединения пузырного протока с общим желчным протоком [41]

Fig. 11. Laparoscopic cholecystectomy. The anterior view of the Strasberg safety criteria in normal light (a) and in fluorescence mode (b). The junction of the cystic duct with the common bile duct is visible [41]

ностью 100 % и, в частности, место соединения пузырного протока с общим желчным протоком (рис. 11) [5]. Данная методика может демонстрировать свои преимущества не только при рутинном ходе вмешательства, но также в случаях вариантной анатомии желчевыводящих путей или при наличии признаков воспаления, создающих повышенный риск ятрогенного повреждения.

*ICG-FI в хирургии печени*

Обсуждая вопросы тканевой перфузии индоцианина зеленого, следует отметить, что в хирургии печени ICG изначально использовался для оценки функции печени, что не теряет своей актуальности. Выделение ICG зависит от печеночного кровотока, гепатоцеллюлярной функции и, соответственно, экскреции желчи в связи с фармакологическими характеристиками препарата. Выведение ICG представляет собой эффективный динамический тест, характеризующий функцию печени и перфузию в периоперационных условиях, что применимо при хирургических вмешательствах на печени и при трансплантации печени.

Помимо этого, ICG может быть полезен при операциях у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Индоцианин зеленый имеет

свойство накапливаться в тканях ГЦК и в паренхиме печени вокруг очагов опухоли, что может быть использовано для повышения эффективности обнаружения и радикальности удаления новообразования, благодаря флуоресценции границы ГЦК и пораженных окружающих тканей в режиме реального времени, что также способствует снижению частоты интра- и постоперационных осложнений (рис. 12). S. Yao et al. проведено исследование, направленное на оценку клинической значимости ICG-FI при правосторонней гемигепатэктомии для лечения 47 пациентов с гистологически верифицированной гепатоцеллюлярной карциномой. У 18 из них вмешательство выполнено под контролем ICG-FI (группа 1), в то время как 29 пациентам проведена гемигепатэктомия без ICG-контроля (группа 2). Полученные результаты демонстрируют снижение объема интраоперационной кровопотери у пациентов с ICG-визуализацией по сравнению с пациентами без нее ( $261 \pm 144$  vs  $438 \pm 384$  мл,  $p=0,031$ ). Функция печени быстрее восстанавливается в первой группе в связи с отмеченными более низкими максимальными уровнями АЛТ. Диапазон флуоресценции ICG у всех 18 пациентов на поверхности печени соответствовал линии ишемии (демаркационной), а также у всех

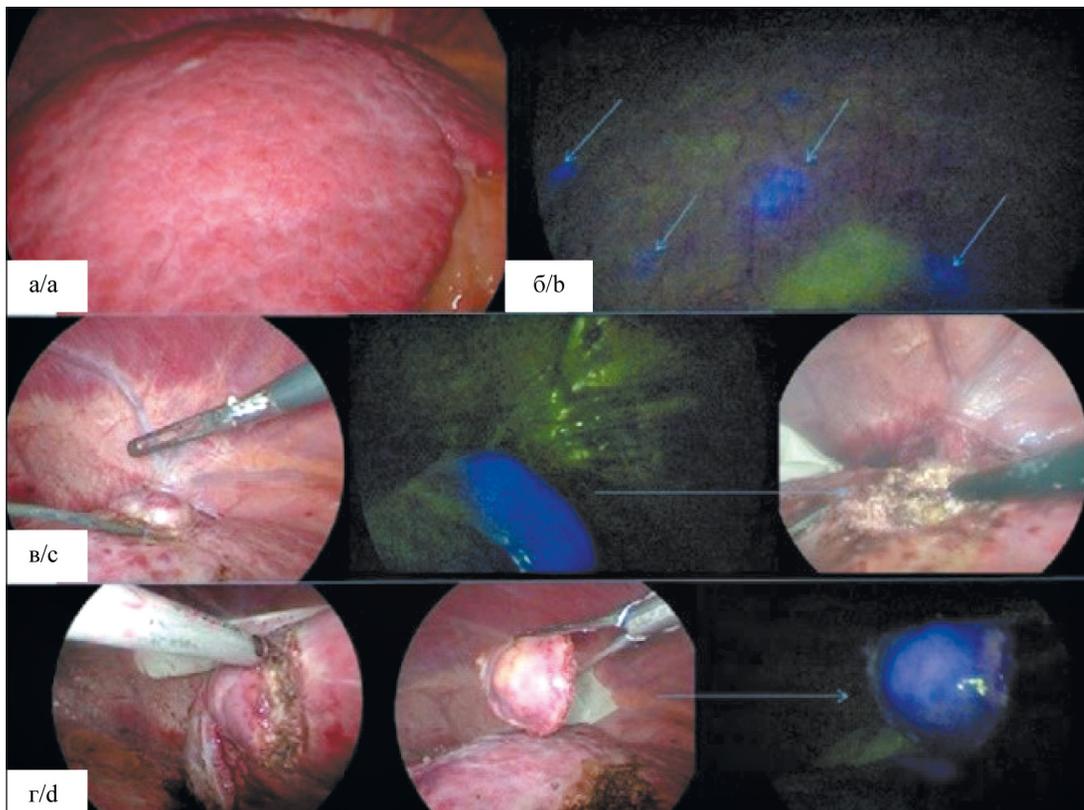


Рис. 12. ICG-визуализация при ГЦК на фоне цирроза печени: представлен внешний вид органа (а). В режиме NIR определяются очаги накопления ICG, которые соответствуют опухолевым узлам (указаны стрелками) (б). Представлено выполнение абляции опухолевого узла, выявленного в режиме NIR (в). Удаление опухолевого узла печени, выявленного в режиме NIR (г) [41]  
 Fig. 12. ICG imaging in hepatocellular carcinoma combined with liver cirrhosis: view of the organ (a). In the NIR mode, the foci of ICG accumulation, which correspond to the tumor nodes (indicated by arrows) (b) are seen. The ablation of the tumor detected in the NIR mode (c). Removal the liver tumor detected in the NIR (d) mode [41]

пациентов первой группы при морфологическом исследовании отмечаются отрицательные края резекции. Среднее время пребывания в стационаре в первой группе составило  $(11,1 \pm 7,8)$  дней, что меньше, чем в группе без ICG-контроля  $(13,4 \pm 7,1)$ . Частота послеоперационных осложнений составила 5/18 в группе 1 по сравнению с 18/29 в группе 2. Таким образом, ICG-FI может модифицировать гемигепатэктомию в режиме реального времени с повышением точности и безопасности для лечения пациентов с ГЦК [32].

При использовании ICG-флуоресцентной визуализации при вмешательствах на печени необходимо учитывать определенные аспекты. Флуоресценция ткани печени достигается либо при внутривенном введении препарата через периферический или центральный венозный доступ, либо при локальной инъекции в воротную вену интраоперационно в расчете концентрации  $0,25$  мг/кг [33]. В случае периферического или центрального венозного введения раствора индоцианина зеленого флуоресценция ткани печени возникает через 5 мин; при локальном введении – в течение 1–2 мин. При циррозе печени ткани, пораженные фиброзом, визуализируются медленно и неоднородно, что может привести к диагностическим затруднениям. Введение препарата за день до вмешательства обеспечит клиренс ICG в нормальной паренхиме печени с остаточным окрашиванием в области измененной ткани.

#### ICG-опосредованная идентификация метастазов печени

ICG-FI может быть эффективна при резекции печени в случае наличия поверхностных метастазов размерами не более 3 мм, не обнаруженных с помощью иных визуализационных методов диагностики. В том случае, когда метастазы имеют малые размеры (до 9 мм), наблюдается флуоресценция всего очага. Однако можно отметить лишь частичную флуоресценцию по типу обода, расположенную на периферии метастатического очага, когда его размеры преодолевают значение более 20 мм. По имеющимся данным, чувствительность методики колеблется от 96 до 100 %, специфичность – от 83 до 94 %. Рекомендуется вводить

флуорофор внутривенно струйно (дозировка  $0,1$ – $0,5$  мг/кг массы тела) за 12–24 ч до операции [1]. Данный временной интервал обоснован фармакокинетикой препарата, в течение этого периода происходит экскреция нормальной паренхимой печени большей части введенного ICG, однако он сохраняется в неопухолевых клетках вокруг метастатического очага (рис. 13).

#### Выявление перитонеального карциноматоза при колоректальном раке с помощью ICG-визуализации

Крайне значимыми прогностическими факторами карциноматоза брюшины при колоректальном раке являются стадирование и достаточность циторедуктивной операции. ICG-флуоресцентная визуализация может облегчить поиск и оценку опухолевой ткани за пределами первичной опухоли, обеспечивая более высокий уровень эффективности по сравнению со стандартными методами визуального осмотра и пальпации. В подтверждение данной концепции можно представить исследование А. Filippello et al., по результатам которого отмечено накопление ICG при перитонеальном карциноматозе в случае колоректального рака в связи с повышенной проницаемостью и ретенцией препарата опухолевой тканью, данные эффекты могут быть усилены бевацизумабом, используемым для ингибирования неоангиогенеза [34]. G. Varabino et al. показали верную идентификацию перитонеального карциноматоза в 42 (72,4 %) из 58 очагов поражения брюшины. Однако 12 (40 %) из 30 поражений брюшины, не верифицированных гистологически как карциноматозные образования, также флуоресцировали после введения ICG. Полученные результаты демонстрируют, что тест чувствителен, но не специфичен [35]. По мнению N.J. Harlaar et al., вмешательства под контролем молекулярной флуоресценции с использованием флуоресцентного индикатора бевацизумаб-IRDye800CW являются безопасной и перспективной методикой диагностики. Этот метод может иметь дополнительную ценность для пациентов с перитонеальными метастазами колоректального рака за счет улучшения отбора пациентов и оптимизации циторедуктивных вме-

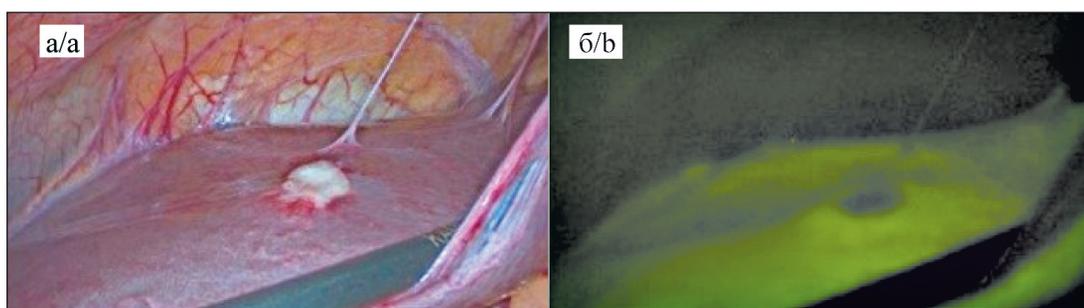


Рис. 13. Визуализация метастаза в печени при колоректальном раке в обычном свете (а) и в режиме NIR-флуоресценции (б) [1]  
Fig. 13. Visualization of liver metastasis in colorectal cancer in normal light (a) and in NIR-fluorescence mode (b) [1]

шателств. Последующие исследования необходимы для окончательной оценки диагностической точности молекулярной флуоресценции на основе бевацизумаба-IRDye800CW, необходимой при принятии клинических решений [36].

В исследовании G. Liberale et al. выявлено 63 узелка брюшины, которые оценены на флуоресценцию и подвергнуты дальнейшему гистологическому исследованию. При этом 53 (84 %) оказались злокачественными и 10 (16 %) – без признаков опухолевой ткани. Из них 26 были гипофлуоресцентными, 16 – умереннофлуоресцентными, 21 – гиперфлуоресцентными. Таким образом, у 4 (29 %) из 14 пациентов план операции был изменен после интраоперационной ICG-визуализации [37]. По мнению E. Lieto et al., ICG-флуоресцентная навигация является достаточно эффективным способом идентификации очагов перитонеального карциноматоза при ее совместном использовании с методами предоперационной визуализации и интраоперационным осмотром/пальпацией очагов. В ходе исследования было получено 69 узелков, 52 из них обнаружены до операции с помощью обычной визуализации (n=30; 43 %) и интраоперационно с помощью визуального осмотра/пальпации (n=22; 32 %). Интраоперационная ICG-флуоресцентная навигация дополнительно выявила 17 гиперфлуоресцентных узелков, из них 16 по результатам гистологического исследования оказались метастатическими. Чувствительность возросла с 76,9 % при обычных диагностических процедурах до 96,9 % при дополнении ICG-визуализацией. Положительное прогностическое значение ICG-FI составило 98,4 % [38].

Также имеются данные систематического обзора PRISMA, в ходе которого оценивались злокачественные новообразования при колоректальном раке в 28 случаях, гепатоцеллюлярной карциноме в 16 случаях, раке яичников в 26 случаях и раке эндометрия в 1 случае. Было собрано и отдельно оценено 353 очага поражения. Чувствительность варьировала от 72,4 до 100 %, специфичность – от 54,2 до 100 %. В двух сериях сообщалось, что плановое вмешательство изменилось у 25 и 29 % пациентов соответственно [39].

### Заключение

Введение новых методов визуализации позволяет хирургу в значительной степени индивидуализировать объем операции, что обеспечивает достаточность и безопасность вмешательства. В конечном итоге, использование ICG-флуоресцентной визуализации предоставляет перспективу предотвращения осложнений и повышения радикальности хирургического вмешательства.

Польза ICG-FI для выявления сторожевых лимфатических узлов в случае рака желудка, толстой и прямой кишки, а также отдаленных метастазов колоректального рака в печень не

может быть в достаточной степени оценена из-за небольшого числа проспективных исследований. Критическими моментами в использовании интраоперационной флуоресцентной визуализации остаются низкая стандартизация, воспроизводимость результатов и связанная с этим трудность сравнения имеющихся результатов исследований [40]. Будущие исследования, в том числе, будут касаться изучения новых флуорофоров. В настоящее время клинически доступны в хирургии только два флуорофора ближнего инфракрасного диапазона: ICG и метиленовый синий. Однако ни один из них не обеспечивает оптимальной специфичности и стабильности для целенаправленного наведения изображения [18]. Помимо этого, ведутся работы по разработке новых флуорофоров, которые являются водорастворимыми и биосовместимыми, с максимумами поглощения и излучения в желаемых ближних инфракрасных спектрах и улучшенными характеристиками флуоресценции [41].

С момента начала применения в 1960-х гг. флуоресцентной визуализации в биологии и медицине, а также последующей разработки методики флуоресцентной визуализации с применением индоцианина зеленого метод демонстрирует перспективные возможности в клинической практике. С того времени ICG-FI обрела популярность и стала применяться при биопсии сторожевого лимфоузла при раке молочной железы, нейрохирургических вмешательствах, кардиохирургических вмешательствах в случае шунтирования коронарных артерий, пластической хирургии. ICG-флуоресцентная навигация в хирургии органов брюшной полости, в частности в абдоминальной онкохирургии, получила распространение в относительно недавнее время, но уже показала свою перспективность. В настоящее время она широко применяется при картировании лимфоузлов, визуализации злокачественных новообразований и метастазов, а также в реконструктивной хирургии, ангиографии, оценке перфузии зоны межкишечного анастомоза и в холангиографии. Имеющиеся данные подчеркивают значимость новых и уже существующих научных трудов, рандомизированных исследований и обзорных статей, способствующих объединению, систематизации и углублению знаний в области применения ICG-флуоресцентной визуализации в абдоминальной онкохирургии.

Следует также отметить активное распространение за последние несколько лет методики ICG-флуоресцентной визуализации в отечественной практике, связанное с накоплением данных, которые демонстрируют значительное масштабирование возможностей хирургических методов с применением навигационных методик, а также появление первых систем визуализации российского производства – ICGscore-MMC [42]. Аппарат позволяет обеспечивать качественную визуализацию с высоким уровнем чувствительно-

сти детекции флуоресцентного излучения. Данные обстоятельства способствовали существенному увеличению доступности методики. Также немаловажным является факт постепенного перехода в навигационных методиках, в том числе в отечественной практике, к сочетанию диагностических и лечебных мероприятий – тераностике, с совершенствованием концепций безопасной хирургии. Нельзя исключать в последующем возможность

включения ICG-флуоресцентной визуализации в клинические рекомендации, учитывая перспективность и интенсивность развития визуализационных методик, основанных на флуоресценции.

Таким образом, ICG-флуоресцентная навигация является эффективным и перспективным методом визуализации в абдоминальной онкохирургии, способствующим повышению безопасности и технологичности оперативного вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кащенко В.А., Лодыгин А.В., Волкова Е.С., Напалков А.Н., Коробцына А.М. ICG-флуоресцентная навигация в колоректальной хирургии. Клиническая больница № 2. 2019; 2(28): 12–7. [Kashchenko V.A., Lodygin A.V., Volkova E.S., Napalkov A.N., Korobitsyna A.M. ICG-fluorescent navigation in colorectal surgery. The Hospital № 2. 2019; 2(28): 12–7. (in Russian)].
2. Jansen-Winkel B., Germann I., Köhler H., Mehdorn M., Maktabi M., Sucher R., Barberio M., Chalopin C., Diana M., Moulla Y., Gockel I. Comparison of hyperspectral imaging and fluorescence angiography for the determination of the transection margin in colorectal resections—a comparative study. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36(2): 283–91. doi: 10.1007/s00384-020-03755-z. Erratum in: *Int J Colorectal Dis.* 2022; 37(8): 1921.
3. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. [cited 2022 Nov 12]. URL: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
4. Baiocchi G.L., Molfino S., Molteni B., Quarti L., Arcangeli G., Manenti S., Arru L., Botticini M., Gheza F. Fluorescence-guided lymphadenectomy in gastric cancer: a prospective western series. *Updates Surg.* 2020; 72(3): 761–72. doi: 10.1007/s13304-020-00836-0.
5. Boni L., Macina S., David G., Cassinotti E., Fingerhut A. ICG-Enhanced Fluorescence-Guided Laparoscopic Surgery. 2nd ed. Endo-Press GmbH. Germany, 2019. 20 p.
6. Milhomem L.M., Milhomem-Cardoso D.M., da Mota O.M., Mota E.D., Kagan A., Filho J.B.S. Risk of lymph node metastasis in early gastric cancer and indications for endoscopic resection: is it worth applying the east rules to the west? *Surg Endosc.* 2021; 35(8): 4380–8. doi: 10.1007/s00464-020-07932-7.
7. Chen Q.Y., Xie J.W., Zhong Q., Wang J.B., Lin J.X., Lu J., Cao L.L., Lin M., Tu R.H., Huang Z.N., Lin J.L., Zheng H.L., Li P., Zheng C.H., Huang C.M. 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.
8. Mitsumori N., Nimura H., Takahashi N., Kawamura M., Aoki H., Shida A., Omura N., Yanaga K. Sentinel lymph node navigation surgery for early stage gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(19): 5685–93. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5685.
9. Kim D.W., Jeong B., Shin I.H., Kang U., Lee Y., Park Y.S., Ahn S.H., Park D.J., Kim H.H. Sentinel node navigation surgery using near-infrared indocyanine green fluorescence in early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2019; 33(4): 1235–43. doi: 10.1007/s00464-018-6401-z.
10. Reinhart M.B., Huntington C.R., Blair L.J., Heniford B.T., Augenstein V.A. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Surg Innov.* 2016; 23(2): 166–75. doi: 10.1177/1553350615604053.
11. He M.F., Jiang Z.W., Hao Z.W., An J., Zhai J., Shen J.K. [Diagnostic value of optical imaging combined with indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2019; 22(12): 1196–1204. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.12.017.
12. Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Мудибер К.Ю. Современный подход к диагностике и лечению раннего рака желудка. *Новости клинической цитологии России.* 2019; 23(3): 5–14. [Mikhaleva L.M., Birukov A.E., Midiber K.Yu. Modern view in early gastric cancer diagnostics and management. *Russian News of Clinical Cytology.* 2019; 23(3): 5–14. (in Russian)]. doi: 10.24411/1562-4943-2019-10301.
13. Ushimaru Y., Omori T., Fujiwara Y., Yanagimoto Y., Sugimura K., Yamamoto K., Moon J.H., Miyata H., Ohue M., Yano M. The Feasibility and Safety of Preoperative Fluorescence Marking with Indocyanine Green (ICG) in Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2019; 23(3): 468–76. doi: 10.1007/s11605-018-3900-0.
14. Kitano S., Shiraiishi N., Uyama I., Sugihara K., Tanigawa N.; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg.* 2007; 245(1): 68–72. doi: 10.1097/01.sla.0000225364.03133.f8.
15. Nishigori N., Koyama F., Nakagawa T., Nakamura S., Ueda T., Inoue T., Kawasaki K., Obara S., Nakamoto T., Fujii H., Nakajima Y. Visualization of Lymph/Blood Flow in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery by ICG Fluorescence Imaging (Lap-IGFI). *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 266–74. doi: 10.1245/s10434-015-4509-0.
16. Caprioli M., Garosio I., Botteri E., Vettoretto N., Molteni B., Molfino S., Yu D., Portolani N., Baiocchi G.L. Fluorescence-guided nodal navigation during colectomy for colorectal cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2022; 31(6): 879–86. doi: 10.1080/13645706.2022.2045500.
17. Ho M.F., Futaba K., Mak T.W.C., Ng S.S.M. Personalized laparoscopic resection of colon cancer with the use of indocyanine green lymph node mapping: Technical and clinical outcomes. *Asian J Endosc Surg.* 2022; 15(3): 563–8. doi: 10.1111/ases.13050.
18. Keller D.S., Ishizawa T., Cohen R., Chand M. Indocyanine green fluorescence imaging in colorectal surgery: overview, applications, and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(10): 757–66. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30216-9.
19. Tejedor P., Sagias F., Khan J. Lymphatic drainage of a splenic flexure tumour defined by intra-operative indocyanine green mapping – a video vignette. *Colorectal Dis.* 2020; 22(1): 106–7. doi: 10.1111/codi.14826.
20. Vasey C.E., Rajaratnam S., O’Grady G., Hulme-Moir M. Lymphatic Drainage of the Splenic Flexure Defined by Intraoperative Scintigraphic Mapping. *Dis Colon Rectum.* 2018; 61(4): 441–6. doi: 10.1097/DCR.0000000000000986.
21. Alius C., Tudor C., Badiu C.D., Dascalu A.M., Smarandache C.G., Sabau A.D., Tanasescu C., Balasescu S.A., Serban D. Indocyanine Green-Enhanced Colorectal Surgery-between Being Superfluous and Being a Game-Changer. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(10): 742. doi: 10.3390/diagnostics10100742.
22. Andersen H.S., Bennedsen A.L.B., Burgdorf S.K., Eriksen J.R., Eiholm S., Toxvaerd A., Riis L.B., Rosenberg J., Gögenur I. In vivo and ex vivo sentinel node mapping does not identify the same lymph nodes in colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(7): 983–90. doi: 10.1007/s00384-017-2777-9.
23. Emile S.H., Elfeki H., Shalaby M., Sakr A., Sileri P., Laurberg S., Wexner S.D. Sensitivity and specificity of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in detection of metastatic lymph nodes in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2017; 116(6): 730–40. doi: 10.1002/jso.24701.
24. Kusano M., Kokudo N., Toi M., Kaibori M. ICG Fluorescence Imaging and Navigation Surgery. Tokyo: Springer; 2016. 474 p.
25. Fujita S., Akasu T., Mizusawa J., Saito N., Kinugasa Y., Kanemitsu Y., Ohue M., Fujii S., Shiozawa M., Yamaguchi T., Moriya Y.; Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(6): 616–21. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70158-4.
26. Akiyoshi T., Ueno M., Matsueda K., Konishi T., Fujimoto Y., Nagayama S., Fukunaga Y., Unno T., Kano A., Kuroyanagi H., Oya M., Yamaguchi T., Watanabe T., Muto T. Selective lateral pelvic lymph node dissection in patients with advanced low rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy based on pretreatment imaging. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(1): 189–96. doi: 10.1245/s10434-013-3216-y.
27. Ryu S., Hara K., Kitagawa T., Okamoto A., Marukuchi R., Ito R., Nakabayashi Y. Fluorescence vessel and ureter navigation during laparoscopic lateral lymph node dissection. *Langenbecks Arch Surg.* 2022; 407(1): 305–12. doi: 10.1007/s00423-021-02286-7.
28. Jafari M.D., Wexner S.D., Martz J.E., McLemore E.C., Margolin D.A., Sherwinter D.A., Lee S.W., Senagore A.J., Phelan M.J., Stamos M.J. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg.* 2015; 220(1): 82–92. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015.
29. Tang G., Du D., Tao J., Wei Z. Effect of Indocyanine Green Fluorescence Angiography on Anastomotic Leakage in Patients Undergoing Colorectal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

and Propensity-Score-Matched Studies. *Front Surg.* 2022; 9. doi: 10.3389/fsurg.2022.815753.

30. van den Bos J., Wieringa F.P., Bouvy N.D., Stassen L.P.S. Optimizing the image of fluorescence cholangiography using ICG: a systematic review and ex vivo experiments. *Surg Endosc.* 2018; 32(12): 4820–32. doi: 10.1007/s00464-018-6233-x.

31. Nijssen M.A., Schreinemakers J.M., Meyer Z., van der Schelling G.P., Crolla R.M., Rijken A.M. Complications After Laparoscopic Cholecystectomy: A Video Evaluation Study of Whether the Critical View of Safety was Reached. *World J Surg.* 2015; 39(7): 1798–803. doi: 10.1007/s00268-015-2993-9.

32. Yao S., Zhang L., Ma J., Jia W., Chen H. Precise right hemihepatectomy for the treatment of hepatocellular carcinoma guided by fusion ICG fluorescence imaging. *J Cancer.* 2020; 11(9): 2465–75. doi: 10.7150/jca.41039.

33. Morrell A.L.G., Morrell A.C., Morrell-Junior A.C., Mendes J.M., Tustumi F., Morrell A.G. Indocyanine green fluorescence imaging in robotic surgery: state of art, tips and tricks in current applications. *Arq Gastroenterol.* 2021; 58(1): 61–70. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-11.

34. Filippello A., Porcheron J., Klein J.P., Cottier M., Barabino G. Affinity of Indocyanine Green in the Detection of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Surg Innov.* 2017; 24(2): 103–8. doi: 10.1177/1553350616681897.

35. Barabino G., Klein J.P., Porcheron J., Grichine A., Coll J.L., Cottier M. Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging using indocyanine green in colorectal carcinomatosis surgery: Proof of concept. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(12): 1931–7. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.389.

36. Harlaar N.J., Koller M., de Jongh S.J., van Leeuwen B.L., Hemmer P.H., Kruijff S., van Ginkel R.J., Been L.B., de Jong J.S., Kats-Ugurlu G., Linssen M.D., Jorritsma-Smit A., van Oosten M., Nagengast W.B., Ntziachristos V., van Dam G.M. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a single-centre feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1(4): 283–90. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30082-6.

37. Liberale G., Yankerckhove S., Caldon M.G., Ahmed B., Moreau M., Nakadi I.E., Larsimont D., Donckier V., Bourgeois P.; Group R&D for the Clinical Application of Fluorescence Imaging of the Jules Bordet's Institute. Fluorescence Imaging After Indocyanine Green Injection for Detection of Peritoneal Metastases in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery

for Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Ann Surg.* 2016; 264(6): 1110–5. doi: 10.1097/SLA.0000000000001618.

38. Lieto E., Auricchio A., Cardella F., Mabilia A., Basile N., Castellano P., Orditura M., Galizia G. Fluorescence-Guided Surgery in the Combined Treatment of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: Preliminary Results and Considerations. *World J Surg.* 2018; 42(4): 1154–60. doi: 10.1007/s00268-017-4237-7.

39. Baiocchi G.L., Gheza F., Molfino S., Arru L., Vaira M., Giacopuzzi S. Indocyanine green fluorescence-guided intraoperative detection of peritoneal carcinomatosis: systematic review. *BMC Surg.* 2020; 20(1): 158. doi: 10.1186/s12893-020-00821-9.

40. Nowak K., Karampinis I., Gerken A.L.H. Application of Fluorescent Dyes in Visceral Surgery: State of the Art and Future Perspectives. *Visc Med.* 2020; 36(2): 80–7. doi: 10.1159/000506910.

41. Wang H., Li X., Tse B.W., Yang H., Thorling C.A., Liu Y., Touraud M., Chouane J.B., Liu X., Roberts M.S., Liang X. Indocyanine green-incorporating nanoparticles for cancer theranostics. *Theranostics.* 2018; 8(5): 1227–42. doi: 10.7150/thno.22872.

42. Акопов А.Л., Асадчая Д.П., Бикетов М.А., Богатиков А.А., Божок А.А., Ведьянская Д.А., Вольнский М.А., Глузман М.И., Давлетшина В.В., Дворецкий С.Ю., Зайцев В.В., Ильин А.А., Камшилин А.А., Капшук Я.Ю., Карачун А.М., Кащенко В.А., Комаров И.В., Коптеев Н.Р., Коробицина А.М., Краморов Е.С., Лодыгин А.В., Мамонтов О.В., Назаренко А.А., Павлов Р.В., Папаян Г.В., Пелипас Ю.В., Портной С.М., Ратников В.А., Руткин И.О., Стрижецкий В.В., Струй А.В., Топузов Р.Э., Щербинин А.В. ICG-флуоресцентная навигация в абдоминальной хирургии. Учебно-методическое пособие. М., 2022. 84 с. [Akopov A.L., Asadchaya D.P., Biketov M.A., Bogatikov A.A., Bozhok A.A., Ved'yanskaya D.A., Volynskii M.A., Gluzman M.I., Davletshina V.V., Dvoretzkii S.Yu., Zaitsev V.V., Il'in A.A., Kamshilin A.A., Kapshuk Ya.Yu., Karachun A.M., Kashchenko V.A., Komarov I.V., Kopteev N.R., Korobitsina A.M., Kramorov E.S., Lodygin A.V., Mamontov O.V., Nazarenko A.A., Pavlov R.V., Papayan G.V., Pelipas' Yu.V., Portnoi S.M., Ratnikov V.A., Rutkin I.O., Strizheletskii V.V., Strui A.V., Topuzov R.E., Shcherbinin A.V. ICG-fluorescent navigation in abdominal surgery. Teaching material. Moscow, 2022. 84 p. (in Russian)].

Поступила/Received 02.02.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 14.03.2023

Принята к публикации/Accepted 30.04.2023

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Дубровин Владислав Юрьевич**, студент, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: vladislavdubrov9@gmail.com. SPIN-код: 4351-1111. Researcher ID (WOS): AEI-7166-2022. ORCID: 0000-0002-6865-4604.

**Тымчук София Сергеевна**, студентка, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3287-1126. Researcher ID (WOS): HKN-0063-2023. ORCID: 0000-0001-9099-8553.

**Давлетшина Виктория Викторовна**, врач-хирург, онколог онкологического отделения, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9832-6461. Researcher ID (WOS): F-3983-2016. Author ID (Scopus): 576655563000. ORCID: 0000-0002-1988-1608.

**Павлов Ростислав Владимирович**, генеральный директор, ООО «Мой медицинский центр Высокие Технологии» (г. Всеволожск, Россия). SPIN-код: 7433-8383. Researcher ID (WOS): GOH-2965-2022. Author ID (Scopus): 57224938652. ORCID: 0000-0003-2187-2388.

**Кащенко Виктор Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-образовательной работе, главный хирург, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9814-3956. Researcher ID (WOS): K-8778-2015. Author ID (Scopus): 7003374162. ORCID: 0000-0002-4958-5850.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Дубровин Владислав Юрьевич**: анализ научной работы, поиск и обработка литературных данных, написание статьи.

**Тымчук София Сергеевна**: поиск и обработка литературных данных, написание статьи.

**Давлетшина Виктория Викторовна**: разработка концепции научной работы, поиск и обработка литературных данных, анализ научной работы.

**Павлов Ростислав Владимирович**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Кащенко Виктор Анатольевич**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**ABOUT THE AUTHORS**

**Vladislav Yu. Dubrovin**, student, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). E-mail: vladislavdubrovin9@gmail.com. Researcher ID (WOS): AEI-7166-2022. ORCID: 0000-0002-6865-4604.

**Sofia S. Tymchuk**, student, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): HKN-0063-2023. ORCID: 0000-0001-9099-8553.

**Viktoriia V. Davletshina**, MD, Surgeon, Oncologist, Oncology Department, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): F-3983-2016. Author ID (Scopus): 576655563000. ORCID: 0000-0002-1988-1608.

**Rostislav V. Pavlov**, General Manager, «Moi meditsinskii tsentr Vysokie Tekhnologii» LLC (Vsevolozhsk, Russia). Researcher ID (WOS): GOH-2965-2022. Author ID (Scopus): 57224938652. ORCID: 0000-0003-2187-2388.

**Viktor A. Kashchenko**, MD, Professor, Deputy General Manager for Scientific and Educational Work, Chief Surgeon, L.G. Sokolov North-Western Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): K-8778-2015. Author ID (Scopus): 7003374162. ORCID: 0000-0002-4958-5850.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Vladislav Yu. Dubrovin**: data analysis, data collection and processing, drafting of the manuscript.

**Sofia S. Tymchuk**: data collection and processing, drafting of the manuscript.

**Viktoriia V. Davletshina**: study conception and design, data collection and processing, data analysis.

**Rostislav V. Pavlov**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Viktor A. Kashchenko**: study conception and design, data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*