

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.25-006.6-072.1-076:535.37-15

А. Л. Акопов, Г. В. Папаян, А. Карлсон, И. В. Чистяков, С. Ю. Дворецкий,
А. С. Агишев, С. Д. Горбунков, А. А. Ильин

ПРИЦЕЛЬНАЯ БИОПСИЯ ПЛЕВРЫ ПРИ ТОРАКОСКОПИИ ПОД ИНФРАКРАСНЫМ ФЛЮОРЕСЦЕНТНЫМ КОНТРОЛЕМ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» (ректор — акад. РАН С. Ф. Багненко)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Отработка методики и оценка эффективности инфракрасной флюоресцентной визуализации карциноматоза плевры с помощью индоцианина зеленого (ИЦЗ). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В проспективное исследование включены 14 пациентов со злокачественными карциноматозными плевральными выпотами. Всем пациентам произведена стандартная торакоскопия с биопсией плевры, затем осматривали плевральную полость в свете флюоресценции с помощью раствора ИЦЗ. Проведено сравнение информативности биоптатов, полученных в белом свете и в свете флюоресценции. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При гистологическом исследовании 28 биоптатов, полученных в белом свете, признаки злокачественного поражения плевры имелись в 21 из них, у 12 из 14 больных. Исследование биоптатов, полученных в свете флюоресценции, позволило установить точный диагноз у всех 14 пациентов, причем информативными оказались 33 из 34 биоптатов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Интраоперационное применение инфракрасной ИЦЗ-флюоресценции у больных со злокачественными плевральными выпотами позволяет повысить точность биопсии и гистологической верификации диагноза.

Ключевые слова: карциноматоз плевры, биопсия, индоцианин зеленый, инфракрасная флюоресценция

*A. L. Akopov, G. V. Papayan, A. Karlson, I. V. Chistyakov, S. Yu. Dvoretzkiy, A. S. Agishev, S. D. Gorbunkov,
A. A. Il'in*

Infrared fluorescence guided pleural biopsy during thoracoscopy

I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

OBJECTIVE. The authors developed methods and assessment of efficacy of infrared fluorescence imaging of pleural carcinomatosis using indocyanine green (ICG). **MATERIAL AND METHODS.** The prospective study included 14 patients with malignant pleural carcinomatosis. All patients underwent standard thoracoscopy with pleural biopsy, then pleural cavity was examined under fluorescence control using ICG solution. Comparison of accuracy of biopsy materials obtained in white light and fluorescence was made. **RESULTS.** Signs of malignancy had 21 biopsy specimens out of 28, which were obtained in white light (in 12 patients out of 14). Research of biopsy specimens using fluorescence allowed doctors to make the precise diagnosis in all 14 patients, with 33 out of 34 biopsy materials being informative. **CONCLUSIONS.** Intraoperative application of infrared ICG fluorescence developed accuracy of biopsy and histological verification of the diagnosis.

Key words: pleural carcinomatosis, biopsy, indocyanine green, infrared fluorescence

Введение. Интраоперационная флюоресцентная визуализация с использованием контрастирующих веществ в настоящее время все шире применяется в различных областях хирургии для идентификации злокачественного поражения [8]. Для этого необходимы вещества, накапливающиеся в опухолевой ткани активно или пассивно. Это может быть достигнуто благодаря таргетным лигандам за счёт их повышенной экспрессии в опухолевой ткани. Однако создание таких препаратов пока находится на стадии разработки, поэтому большое значение имеют

клинически доступные пассивные контрастирующие агенты. К ним относится индоцианин зеленый (ИЦЗ), флюоресцирующий в ближней инфракрасной (БИК) области спектра [5, 7]. В торакальной хирургии флюоресцентная диагностика с использованием ИЦЗ проводится в основном для выявления «сторожевых» лимфатических узлов при немелкоклеточном раке лёгкого [1, 10, 11]. На примере крысиной модели лимфосаркомы Плисса доказана туморотропность препарата, особенно при связи его с альбумином [3].

Одним из показаний к применению интраоперационной инфракрасной флюоресцентной визуализации может быть диагностика карциноматоза плевры. Эффективность цитологического исследования плеврального выпота в диагностике карциноматоза не превышает 60% [9], поэтому на первый план выходит биопсия плевры под визуальным контролем. Однако макроскопические признаки метастатического поражения плевры при традиционной торакокопии нередко визуализировать не удаётся, что не позволяет выполнить биопсию из заведомо патологического участка [13].

Цель нашего исследования — отработка методики и оценка эффективности инфракрасной флюоресцентной визуализации карциноматоза плевры для осуществления прицельной биопсии.

Материал и методы. Данное исследование является проспективным и проводилось с 2012 по 2015 г. Критериями включения явились наличие рецидивирующего плеврального выпота злокачественной природы (карциноматоза плевры), общее состояние пациента по шкале ECOG не более 2, необходимость морфологического подтверждения диагноза и индукции плевродеза. Критерии исключения: ранее выполненный плевродез, а также невозможность для больного перенести хирургическое вмешательство под интубационным наркозом с односторонней вентилизацией. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и выполнено в соответствии с требованием Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.).

ИЦЗ разводили в воде для инъекций с добавлением 20% (по объёму) человеческого альбумина в соотношении 1:3, после чего раствор вводили внутривенно болюсно в дозе 0,1–0,2 мг/кг за 1 ч до проведения вмешательства.

Все оперативные вмешательства производили в режиме двухпортовой торакокопии. Плевральную полость осматривали в белом свете, выполняли щипковую биопсию плевры. Затем осуществляли осмотр плевральной полости с помощью системы инфракрасной визуализации в свете флюоресценции. Наличие очагов накопления ИЦЗ в плевре служило основанием для повторной биопсии плевры. Биоптат признавали удовлетворительным при его объёме не менее 2 мм³.

Визуализацию инфракрасной флюоресценции производили с помощью исследовательского комплекса, включающего в себя мультиспектральную видеосистему «ICG-score», созданную в Российском научном центре в Сеуле [4]. Возбуждение флюоресценции осуществляли светом диодного лазера с длиной волны 808 нм и мощностью 5 Вт. Регистрирующая система обеспечивала возможность визуализации и измерения флюоресценции объекта в БИК-области спектра 820–880 нм с одновременной визуализацией в видимой области для идентификации места свечения.

Операцию завершали контролем гемостаза, распылением 5 г порошкообразного талька (Novatech) для индукции плевродеза и дренированием плевральной полости. Дренаж из плевральной полости удаляли при достижении количества отделяемого не более 150 мл/сут.

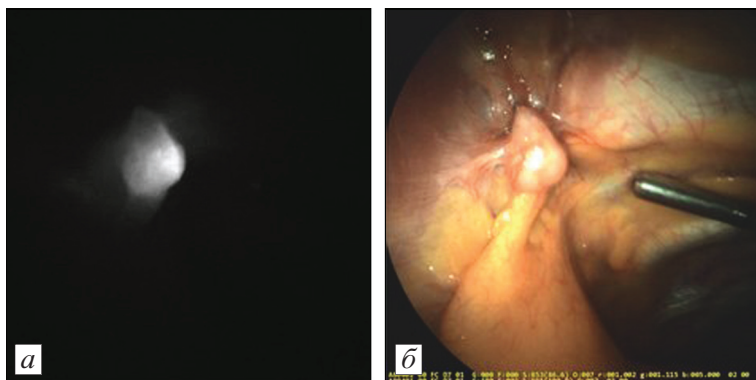
После завершения операции все биоптаты передавали в патологоанатомическое отделение. Производили сравнение результатов гистологического исследования биоптатов, полученных в белом свете и в свете флюоресценции.

Результаты. В исследование включены 14 пациентов, у всех имел место злокачественный плевральный выпот. Мужчин было 8, женщин — 6. У 8 больных выпот был правосторонним, у 4 — левосторонним, у 2 — двусторонним. При двустороннем плевральном выпоте операцию производили со стороны большего количества жидкости. Причинами злокачественного поражения плевры были рак лёгкого (у 5 пациентов), рак молочной железы (у 5), рак матки (у 2) и рак кишки (у 2).

Всем пациентам ранее производили пункции (от 1 до 7) плевральной полости с эвакуацией жидкости и её цитологическим исследованием. В среднем, произведено по две пункции каждому больному. Общий объём удалённой из плевральной полости жидкости составил, в среднем, 1,6 л (от 0,8 до 7,8 л). У 6 больных плевральная жидкость была серозной, у 4 — серозно-геморрагической, а у 4 — геморрагической. Цитологическое исследование в 6 наблюдениях из 14 позволило установить злокачественный характер выпота, в этом случае биопсию плевры осуществляли для молекулярно-генетического исследования опухолевой ткани. У остальных 8 больных цитологическое исследование оказалось неинформативным.

При торакоскопической ревизии плевральной полости в белом свете изменения, подозрительные на проявления карциноматоза, выявлены у 6 больных. Визуализировались мелкие просовидные или более крупные, сливающиеся очаги белого или серого цвета, поражающие париетальную плевру (у 3 больных) или обе плевральные поверхности (у 3). У 8 пациентов при исследовании в белом свете макроскопических признаков карциноматоза плевры не выявлено. Во всех 14 наблюдениях произведена биопсия париетальной плевры (у больных с макроскопическими признаками карциноматоза наиболее подозрительных на карциноматоз участков плевры, а без признаков карциноматоза — участки плевры в средних и нижних отделах плевральной полости). Получено 28 биоптатов — по 2 биоптата у каждого больного.

При ревизии плевральной полости в свете флюоресценции очаговые изменения выявлены у всех 14 больных. Пример картины, получаемой при ИЦЗ-флюоресцентной торакокопии, показан на *рисунке*.



Метастаз в плевру, выявленный при торакоскопии.

*а — вид при ИК-флюоресценции с использованием индоцианина зеленого;
б — вид при обычной торакоскопии*

Интраоперационных осложнений не было. В послеоперационном периоде дренажи удаляли на 3–5-е сутки, все пациенты выписаны с клиническим и рентгенологическим улучшением.

При гистологическом исследовании 28 биоптатов, полученных в белом свете, признаки злокачественного поражения плевры установлены в 21 из них (у 12 из 14). Таким образом, точность исследования биоптатов составила 75 %, частота ложноотрицательных результатов — 25 %.

Исследование биоптатов, полученных в свете флюоресценции, позволило установить точный диагноз у всех 14 пациентов, причем информативными оказались 33 из 34 биоптатов. Точность исследования составила 97 %, ложноотрицательных результатов — 3 %.

Особый интерес представляют два клинических наблюдения, при которых биоптаты, полученные в белом свете, оказались неинформативными, а исследование биоптатов, полученных в свете флюоресценции, позволило установить наличие карциноматоза.

Обсуждение. Диагностика причин накопления жидкости в плевральной полости остаётся одной из сложных задач современной пульмонологии [9]. Несмотря на все более активное применение биопсийных методик, информативность последующего патоморфологического исследования полученных биоптатов не превышает 90 % и зависит от интраоперационной визуализации признаков карциноматоза [4]. К сожалению, макроскопические признаки поражения плевры у больных с карциноматозом, особенно на ранних стадиях диссеминации злокачественной опухоли, встречаются далеко не всегда. Имеются сообщения об отсутствии признаков карциноматоза при торакоскопии и гистологическом исследовании биоптатов плевры, а дальнейшее

наблюдение за пациентами все-таки свидетельствует о наличии у них диссеминации злокачественной опухоли [12]. Таким образом, интраоперационная визуализация патологических очагов плевры представляется актуальной. Реализация такого подхода возможна благодаря все более популярной в хирургии интраоперационной инфракрасной флюоресцентной диагностике.

В настоящее время единственным разрешенным к клиническому применению химическим агентом, флюоресцирующим в БИК-области спектра, является ИЦЗ [9]. Важное условие реализации этой технологии — наличие соответствующей аппаратуры [2].

Именно благодаря такой аппаратуре, а также разработанной методике БИК-флюоресцентной визуализации карциноматоза плевры, удалось установить точный диагноз у всех больных.

Учитывая отсутствие осложнений, связанных с введением раствора ИЦЗ [6], высокую информативность инфракрасной флюоресцентной визуализации очагов карциноматоза, в том числе и при отсутствии визуализации патологических изменений в белом свете, высокую точность патоморфологического исследования биоптатов, полученных под контролем флюоресцентного свечения, составившую 100 %, можно рекомендовать этот метод к более широкому изучению, совершенствованию методики и клиническому применению.

Метод обладает высокой чувствительностью, и в большинстве наблюдений требуется однократное системное введение минимальных доз препарата [5, 8]. Оценка накопления ИЦЗ поражёнными участками производится в режиме реального времени и позволяет выполнить одномоментное хирургическое лечебно-диагностическое вмешательство.

Выводы. Интраоперационное применение инфракрасной ИЦЗ-флюоресценции у больных со злокачественными плевральными выпотами позволяет повысить точность биопсии плевры и гистологической верификации диагноза.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

1. Акопов А. Л., Папаян Г. В., Чистяков И. В., Карлсон А., Герасин А. В., Агишев А. С. Интраоперационное определение сигнальных лимфатических узлов при помощи системы инфракрасной визуализации при местнораспространённом немелкоклеточном раке лёгкого // Вестн. хир. 2015. № 4. С. 13–17 [Akopov A. L., Papayan G. V., Chistyakov I. V., Karlson A., Gerasin A. V., Agishev A. S. Intraoperatsionnoe opredelenie signal'nykh limfaticeskikh uzlov pri pomoshchi

- sistemy infrakrasnoi vizualizatsii pri mestnorasprostranennom nemelkokletochnom rake legkogo // Vestnik khirurgii. 2015. № 4. P. 13–17].
2. Папаян Г.В., Акопов А.Л. Флуоресцентная диагностика в ближнем инфракрасном диапазоне: аппаратура, применение // Оптический журнал. 2016. Т. 83, № 9. С. 33–42 [Parayan G.V., Akopov A.L. Fluorescentnaya diagnostika v blizhnem infrakrasnom diapazone: apparatura, primeneniye // Opticheskiy zhurnal. 2016. Vol. 83, № 9. P. 33–42].
 3. Папаян Г.В., Чёфу С.Г., Петрищев Н.Н., Ильин А.А., Акопов А.Л. Возможность использования конъюгата индоцианина зеленого с альбумином для инфракрасной флюоресцентной диагностики патологических процессов в эксперименте // Вопр. онкол. 2016. № 6. С. 838–844 [Parayan G.V., Chifu S.G., Petrishchev N.N., Il'in A.A., Akopov A.L. Vozmozhnost' ispol'zovaniya kon'yugata indotsianina zelenogo s al'buminom dlya infrakrasnoi flyuorestsentnoi diagnostiki patologicheskikh protsessov v eksperimente // Voprosy onkologii. 2016. № 6. P. 838–844].
 4. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 162. P. 1987–2001.
 5. Anayama T., Qiu J., Chan H. et al. Localization of pulmonary nodules using navigation bronchoscope and a near-infrared fluorescence thoracoscope // Ann. Thorac. Surg. 2015. Vol. 99. P. 224–230.
 6. Benya R., Quintana J., Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature // Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1989. Vol. 17. P. 231–233.
 7. Chiu C., Chao Y.-K., Liu Y.-H., Wen C.-T., Chen W.-H., Wu C., Hsieh M., Wu Y., Liu H.-P. Clinical use of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green in thoracic surgery: a literature review // J. Thorac. Disease. 2016. Vol. 8. P. 744–748.
 8. Frangioni J.V. New technologies for human cancer imaging // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 4012–4021.
 9. Light R.W. Pleural effusions // Med. Clin. North. Amer. 2011. Vol. 95. P. 1055–1070.
 10. Nomori H., Cong Y., Sugimura H. Utility and pitfalls of sentinel node identification using indocyanine green during segmentectomy for cT1N0M0 non-small cell lung cancer // Surg. Today. 2016. Vol. 46. P. 908–913.
 11. Pardolesi A., Veronesi G., Solli P. et al. Use of indocyanine green to facilitate intersegmental plane identification during robotic anatomic segmentectomy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. Vol. 148. P. 737–738.
 12. Porcel J.M. Pearls and myths in pleural fluid analysis // Respirology. 2011. Vol. 16. P. 44–52.
 13. Saguil A., Wyrick K., Hallgren J. Diagnostic approach to pleural effusion // Amer. Fam. Physician. 2014. Vol. 90, № 2. P. 99–104.

Поступила в редакцию 31.05.2017 г.

Сведения об авторах:

Акопов Андрей Леонидович (e-mail: akopovand@mail.ru), д-р мед. наук, проф., руководитель отдела торакальной хирургии, Научно-исследовательский институт хирургии и неотложной медицины; Папаян Гарри Вазгенович (e-mail: pgarry@mail.ru), канд. техн. наук, ст. научный сотрудник Центра лазерной медицины; Карлсон Арулдас (e-mail: arulcarlson@gmail.com), аспирант кафедры госпитальной хирургии № 1, Научно-исследовательский институт хирургии и неотложной медицины; Чистяков Иван Владимирович (e-mail: iofann@yandex.ru), канд. мед. наук, научн. сотрудник отдела торакальной хирургии того же НИИ; Дворецкий Сергей Юрьевич (e-mail: dvoreckiy@rambler.ru), д-р мед. наук, зав. отделением торакальной онкологии того же НИИ; Азисhev Алексей Сергеевич (e-mail: asagishev@yandex.ru), канд. мед. наук, научный сотрудник отдела торакальной хирургии того же НИИ; Горбунков Станислав Дмитриевич (e-mail: sdgorbunkov@mail.ru), канд. мед. наук, ст. научный сотрудник отдела торакальной хирургии того же НИИ; Ильин Андрей Андреевич (e-mail: andrewilyin@icloud.com), аспирант кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии им. М. Г. Привеса; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8.