

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ДИССЕМИНАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Э.А. Сулейманов¹, А.Д. Каприн², Е.В. Филоненко^{2,3}, В.М. Хомяков², Н.А. Гришин², Л.И. Москвичева², А.Н. Урлова²

¹Республиканский Онкологический Диспансер, Грозный, Россия

²Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Резюме

В МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал НМИРЦ) выполнено исследование диагностической эффективности интраоперационной флуоресцентной диагностики (ИОФД) перитонеальной диссеминации у больных раком желудка в сравнении со стандартной лапароскопией. В исследование включены 144 пациента с верифицированным диагнозом рак желудка III-IV стадии. Для проведения ИОФД использовали отечественный препарат аласенс (действующее вещество – 5-аминолевулиновая кислота), который вводили путем приема внутрь в дозе 30 мг/кг массы тела за 3 ч до исследования.

В результате проведения флуоресцентной диагностики у 10 (6,9%) пациентов была обнаружена подтвержденная морфологически опухолевая диссеминация по брюшине, не выявленная при проведении стандартной лапароскопии. Чувствительность ревизии брюшины при проведении стандартной лапароскопии составила 60,8%, специфичность – 75,8%, общая точность метода – 69,1%. Чувствительность ИОФД составила 91,1%, специфичность – 93,9%, общая точность метода – 92,7%. Таким образом, флуоресцентное обследование позволило повысить специфичность, чувствительность и точность стандартного диагностического обследования. В ходе исследования показано, что максимальную диагностическую ценность метод ИОФД имеет в группах пациентов с визуально неопределяемой микродиссеминацией в режиме «белого» света и с единичными визуально определяемыми очагами по брюшине (среднее количество дополнительно выявленных метастатических очагов у одного пациента – 1,22 и 1,4, соответственно). Кроме того, установлено, что количество выявляемых при проведении флуоресцентной диагностики микроочагов перитонеальной диссеминации возрастает при увеличении площади опухолевой инвазии серозной оболочки желудка (в среднем 2,29 дополнительно выявленных очагов у одного пациента с инвазией серозы более 2 см²).

Полученные результаты подтверждают перспективность применения флуоресцентной диагностики с целью выявления очагов диссеминации по брюшине, определения истинной распространенности опухолевого процесса, стадирования опухолевого процесса, а также коррекции дальнейшей тактики лечения данной категории больных.

Ключевые слова: рак желудка, перитонеальная диссеминация, интраоперационная флуоресцентная диагностика, 5-аминолевулиновая кислота, флуоресценция.

Для цитирования: Филоненко Е.В. Интраоперационная флуоресцентная диагностика перитонеальной диссеминации у больных раком желудка // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 9–18.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

INTRAOPERATIVE FLUORESCENCE DIAGNOSIS OF PERITONEAL DISSEMINATION IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Suleymanov E.A.¹, Kaprin A.D.², Filonenko E.V.^{2,3}, Homyakov V.M.², Grishin N.A.², Moskvicheva L.I.², Urlova A.N.²

¹Republican Oncology Dispenser, Grozny, Russia

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The study of diagnostic efficiency of intraoperative fluorescence diagnosis (IOFD) of peritoneal dissemination in patients with gastric cancer comparing with standard laparoscopy was performed in P.A. Hertsen MCRI (the branch of NMRRRC). The study included 144 patients with verified diagnosis of gastric cancer stage III–IV. For IOFD the domestic medication alasens (the active agent – 5-aminolevulinic acid) was used orally at dose of 30 mg/kg body weight 3 h prior to the study procedure.

As the result of fluorescence diagnosis 10 (6.9%) patients had peritoneal tumor dissemination verified morphologically and undetected by standard laparoscopy. The sensitivity of peritoneal revision for standard laparoscopy in patients with gastric cancer stage III–IV was 60.8%, the specificity – 75.8%, the overall accuracy – 69.1%. The sensitivity for IOFD in patients with gastric cancer stage III–IV was 91.1%, the specificity – 93.9%, the overall accuracy – 92.7%. Thus, fluorescence study allowed improving the specificity, the sensitivity and the overall accuracy of diagnostic test. In the trial IOFD had the maximal diagnostic value in patients with visually undetectable microdissemination in «whight» light and with solitary visible peritoneal foci (the average number of additionally detected metastatic lesions in one patient – 1.22 and 1.4, respectively). Moreover, in the case of fluorescence diagnosis the number of detected microfoci of peritoneal dissemination was showed to increase with enlargement of area of tumor invasion to gastric serosa (at average of 2.29 additionally detected lesions in one patient with serosal invasion more than 2 cm²).

The obtained results confirm the perspective of use of fluorescence diagnosis for detection of peritoneal dissemination, determination of true tumor extent, staging of the tumor and also for adjustment of following treatment tactics for this group of patients.

Key words: gastric cancer, peritoneal dissemination, intraoperative fluorescence diagnosis, 5-aminolevulinic acid, fluorescence.

For citations: Filonenko E.V. Intraoperative fluorescence diagnosis of peritoneal dissemination in patients with gastric cancer, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 3, pp. 9–18 (in Russian).

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

Введение

В настоящее время при оценке эффективности лечения больных раком желудка не отмечается устойчивой тенденции к увеличению показателей выживаемости данной группы пациентов [1]. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения злокачественных новообразований данной локализации зачастую определяются недооценкой распространенности опухолевого процесса в связи с отсутствием в клиниках высокоточных современных диагностических методик и аппаратуры [2]. У 10–20% больных раком желудка диссеминацию опухолевого процесса по брюшине обнаруживают только во время операции, а скрытые на момент хирургического лечения очаги канцероматоза определяют только при послеоперационном прогрессировании заболевания [3,4]. При прогрессировании рака желудка наряду с отдаленными метастатическими очагами перитонеальная диссеминация встречается в среднем в 40% случаев [5].

Разрешающая способность неинвазивных методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная рентгеновская и магнитно-резонансная томография, в отношении выявления перитонеальных диссеминатов ограничивается размерами очагов в диапазоне 1,0–0,4 см. Отдельную проблему для лучевых методов диагностики составляют так называемые безасцитные формы канцероматоза брюшины [6].

Для оценки степени распространенности перитонеального канцероматоза используют классификации, основанные на балльных шкалах оценки площади и локализации поражения брюшины, выражаемые коэффициентами или индексами перитонеального канцероматоза, или ранжирование канцероматоза брюшины по стадиям в зависимости от оцениваемых параметров – распространенности, размера, глубины инвазии опухолевых очагов [7–10]. Обычно индекс перитонеального канцероматоза определяется в ходе ревизии брюшной полости при лапароскопии или лапаротомии.

Число больных с диссеминацией опухоли по брюшине без других отдаленных метастазов при раке желудка составляет 25%, что определяет возможность проведения комбинированного лечения данной группы пациентов, заключающегося в выполнении циторедуктивного оперативного вмешательства с дополнительным воздействием на очаги диссеминации на брюшине [11]. Наиболее перспективными методами терапии вторичного опухолевого поражения брюшины в настоящее время являются перитонэктомия, внутрибрюшная гипертермическая химиотерапии и интраоперационная фотодинамическая терапия брюшины [12–20].

В настоящее время с целью повышения диагностической ценности стандартных методов исследования (лапароскопии, диагностической лапаротомии) оценку состояния брюшины проводят методом интраоперационной флуоресцентной диагностики (ИОФД) [21–27].

Метод флуоресцентной диагностики основан на использовании специальных препаратов – фотосенсибилизаторов или их предшественников, используемых аппликационно, принимаемых внутрь или вводимых внутривенно. Данные препараты имеют свойство накапливаться в опухолевых клетках и тканях, что выявляется при облучении светом определенной длины волны.

Материал и методы

В исследование включены 144 пациента с верифицированным диагнозом рак желудка III–IV стадии. Всем пациентам для оценки перитонеальной диссеминации была выполнена лапароскопия с ИОФД.

В исследуемой группе было 85 (59%) мужчин и 59 (41%) женщин (табл. 1).

Возраст пациентов варьировал от 20 до 72 лет, средний возраст составил 54±8 лет. Основное число пациентов входило в возрастные пределы 40–69 лет (суммарно 83,4%). Более половины больных (61,1%) вошли в социально активную возрастную группу 20–59 лет (табл. 2).

Таблица 1

Распределение больных по полу

Table 1

Sex distribution of patients

Пол Sex	Число пациентов (%) Number of patients (%)
Мужчины Male	85 (59%)
Женщины Female	59 (41%)
Всего Total	144 (100%)

Таблица 2

Распределение больных по возрасту

Table 2

Age distribution of patients

Возраст (годы) Age (years)	Число пациентов (%) Number of patients (%)
20-29	3 (2,1%)
30-39	10 (6,9%)
40-49	33 (22,9%)
50-59	42 (29,2%)
60-69	45 (31,3%)
70-79	11 (7,6%)
Всего Total	144 (100%)

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от наличия сопутствующей патологии

Table 3

Distribution of patients according to co-morbidity

Сопутствующая патология Co-morbidity	Число пациентов (%) Number of patients (%)
Сердечно-сосудистой системы Cardiovascular system	74 (51,4%)
Органов дыхания Respiratory system	7 (4,9%)
Желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal tract	28 (19,4%)
Мочеполовой системы Urogenital system	13 (9,0%)
Гепато-билиарной системы Hepatobiliary system	5 (3,5%)
Эндокринная метаболическая патология Endocrine metabolic disorders	17 (11,8%)
Прочая сопутствующая патология Other co-morbidities	10 (6,9%)

Комплексное обследование больных позволило выявить сопутствующую патологию различной степени тяжести у 97 (67,4%) пациентов, среди которой преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (51,4%): ишемическая болезнь сердца, гипертониче-

ская болезнь I ст., атеросклероз артерий и варикозная болезнь вен нижних конечностей; реже диагностировали патологию органов желудочно-кишечного тракта (19,4%): хронический поверхностный гастрит в стадии ремиссии, рефлюкс-эзофагит, хронический колит вне обострения, дивертикулез сигмовидной кишки; патологию эндокринной системы (11,8%): компенсированный и субкомпенсированный сахарный диабет, узловые образования щитовидной железы с эутиреоидным состоянием; патологию мочевыводящих путей и половых органов (9,0%): хронический цистит в стадии ремиссии, хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, миома матки, эндометриоз; заболевания органов дыхания (4,9%): хронический бронхит вне обострения; а также заболевания гепато-билиарной системы (3,5%): хронический калькулезный холецистит в стадии ремиссии, вирусный гепатит В (табл. 3).

Согласно данным дооперационного обследования с учетом классификации TNM UICC 6th ed. 2002 г. распространенность опухолевого процесса, соответствующая III стадии заболевания, была определена у 88 (61,1%) пациентов, IV стадии – у 56 (38,9%). Больные с отдаленными гематогенными и внебрюшинными лимфогенными метастазами в настоящее исследование включены не были (табл. 4).

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от стадии опухолевого процесса

Table 4

Distribution of patients according to stage of tumor

Стадия заболевания Stage of disease	Число пациентов (%) Number of patients (%)
III	88 (61,1%)
T2N2M0	2
T3N1M0	43
T3N2M0	36
T4N0M0	7
IV	56 (38,9%)
T3N3M0	4
T3N0M1	1
T3N1M1	4
T3N2M1	11
T3N3M1	8
T4N1M0	4
T4N2M0	1
T4N3M0	9
T4N1M1	1
T4N2M1	7
T4N3M1	6
Всего Total	144 (100%)

По критерию Т опухоли все больные были распределены следующим образом: распространенность опухолевого процесса, соответствующая критерию T2, наблюдалась у 2 (1,39%) больных, T3 – у 111 (77,08%), T4 – у 31 (21,53%) (табл. 5).

Таблица 5

Распределение больных в зависимости от глубины инвазии опухоли

Table 5

Distribution of patients according to tumor invasion staging

Критерий Т T criterion	Число пациентов (%) Number of patients (%)
T2	2 (1,39%)
T3	111 (77,08%)
T4	31 (21,53%)
Всего Total	144 (100%)

По критерию N больные были распределены следующим образом: символ N0 был установлен у 8 (5,56%) пациентов, N1 – у 52 (36,11%), N2 – у 57 (39,58%), N3 – у 27 (18,75%) (табл. 6).

Таблица 6

Распределение больных в зависимости от степени метастатического поражения лимфатических узлов

Table 6

Distribution of patients according to lymph node staging

Критерий N N criterion	Число пациентов (%) Number of patients (%)
N0	8 (5,56%)
N1	52 (36,11%)
N2	57 (39,58%)
N3	27 (18,75%)
Всего Total	144 (100%)

По критерию M больные до проведения интраоперационной флуоресцентной диагностики были распределены следующим образом: символ M0 диагностирован у 106 (73,6%) пациентов, M1 – у 38 (26,4%) (табл. 7).

Таблица 7

Распределение больных в зависимости от наличия выявляемой на дооперационном этапе перитонеальной диссеминации

Table 7

Distribution of patients according to preoperatively detected peritoneal dissemination

Критерий M M criterion	Число пациентов (%) Number of patients (%)
M0	106 (73,6%)
M1	38 (26,4%)
Всего Total	144 (100%)

По данным дооперационного комплексного обследования опухоль располагалась в нижней трети желудка у 15 (10,4%) пациентов, в средней трети – у 9 (6,25%), в верхней трети – у 8 (5,6%). Субтотальное поражение органа диагностировали у 81 (56,25%) больного, тотальное – у 31 (21,5%). Таким образом, в 77,75% наблюдений распространенность опухоли в желудке была субтотальной и тотальной (табл. 8).

Таблица 8

Распределение больных в зависимости от уровня поражения различных отделов желудка по данным дооперационного обследования

Table 8

Distribution of patients depending on the primary gastric tumor site according to preoperative investigation

Локализация Tumor site	Число пациентов (%) Number of patients (%)
Нижняя треть Low third	15 (10,4%)
Средняя треть Middle third	9 (6,25%)
Верхняя треть Upper third	8 (5,6%)
Субтотальное поражение Subtotal involvement	81 (56,25%)
Тотальное поражение Total involvement	31 (21,5%)
Всего Total	144 (100%)

Таблица 9

Распределение больных в зависимости от гистологической структуры опухоли желудка

Table 9

Distribution of patients depending on histological type of gastric tumor

Морфологическое строение опухоли Histological type of tumor	Число пациентов (%) Number of patients (%)
Высокодифференцированная аденокарцинома Well differentiated adenocarcinoma	1 (0,7%)
Умеренно дифференцированная аденокарцинома Moderately differentiated adenocarcinoma	7 (4,9%)
Низкодифференцированная аденокарцинома Poorly differentiated adenocarcinoma	34 (23,6%)
Перстневидноклеточный рак Signet ring cell carcinoma	69 (47,9%)
Сочетание перстневидноклеточного рака с аденокарциномой Signet ring cell carcinoma admixed with adenocarcinoma	33 (22,9%)
Всего Total	144 (100%)

В зависимости от гистологической структуры опухоли пациенты были распределены следующим образом: высокодифференцированная аденокарцинома была у 1 (0,7%) больного, умереннодифференцированная аденокарцинома – у 7 (4,9%), низкодифференцированная аденокарцинома – у 34 (23,6%), перстневидноклеточный рак – у 69 (47,9%), сочетание перстневидноклеточного рака с аденокарциномой наблюдалось у 33 (22,9%) пациентов (табл. 9).

Методы обследования

Всем больным на диагностическом этапе проводили сбор анамнеза и физикальный осмотр, осмотр гинеколога у женщин, пальцевое ректальное исследование, электрокардиографию, развернутый клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, гемостазиограмму, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей.

Для установления и верификации клинического диагноза у всех пациентов использовали стандартный комплекс диагностических исследований. Для оценки размеров и локализации опухолевого процесса и определения распространения опухоли на пищевод или двенадцатиперстную кишку всем больным выполняли полипозиционное рентгенологическое исследование пищевода и желудка, фиброэзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС).

С целью определения глубины инвазии опухоли, факта вовлечения в процесс серозной оболочки желудка или соседних органов, определения наличия вторично измененных регионарных лимфатических узлов и их количества ЭГДС дополняли эндосонографией, а также выполняли компьютерную томографию и УЗИ органов брюшной полости.

Для верификации процесса у всех больных во время проведения ЭГДС выполняли биопсию опухоли, проводили гистологическое исследование биопсийного материала.

С целью выявления отдаленных метастазов в лимфатических узлах, органах брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и легких всем больным выполняли ультразвуковое исследование шейно-надключичных зон, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, рентгенографию и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. КТ головного мозга выполняли по показаниям.

У всех больных было получено гистологическое подтверждение диагноза.

Функциональные методы обследования (Холтер-ЭКГ, эхокардиография и др.), специальные лабораторные тесты (гликемический профиль, уровень гормонов) и консультации специалистов применяли по показаниям в зависимости от возраста и характера сопутствующей патологии.

Методика лапароскопии с интраоперационной флуоресцентной диагностикой

У всех пациентов ИОФД выполняли с использованием видеоэндоскопической аппаратуры D-Light System и видеокамеры Telecam PDD SL (Karl Storz GmbH, Германия), которая позволяет проводить исследование в двух функциональных режимах: в режиме осмотра в стандартном белом свете и в режиме флуоресценции.

В качестве источника света для возбуждения флуоресценции в этой системе используется ксеноновая лампа с набором светофильтров. Первый режим – это осмотр брюшины в стандартном «белом» свете. Второй режим – режим флуоресцентного исследования в «синем» свете (диапазон длин волн: 380-460 нм) с использованием светофильтров для оценки собственной флуоресценции тканей и для оценки флуоресценции индуцированного введением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) протопорфирина IX.

Для ИОФД у всех пациентов применяли препарат на основе 5-АЛК аласенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, регистрационное удостоверение ЛП-001848 от 21.09.2012). Аласенс вводили путем приема внутрь в дозе 30 мг/кг массы тела с разведением в кипяченой воде в объеме 100 мл за 3 ч до исследования и за 2-2,5 ч до начала наркоза.

Хирургический этап выполняли в условиях операционной, под эндотрахеальным наркозом.

ИОФД начинали с визуальной и инструментальной ревизии брюшной полости в режиме обычного освещения. Всем больным выполняли ультразвуковое исследование печени, лимфатических узлов регионарных и отдаленных групп, производили смывы с брюшины со срочным цитологическим исследованием. Во всех случаях при обнаружении очаговых образований на брюшине в режиме белого света производили щипковую или резекционную биопсию.

Далее аппаратуру переводили в режим флуоресцентного исследования в реальном времени. Производили осмотр тех же диагностических позиций в режиме флуоресцентного исследования. Биопсию выполняли из всех флуоресцирующих очагов.

Ревизию органов брюшной полости, висцеральной и париетальной брюшины проводили по схеме Esquivel J., Sugarbaker P.H. 1998, 1999 [12,13] с учетом количества и размеров очагов опухолевой диссеминации на брюшине.

Результаты и обсуждение

В результате проведения лапароскопии с ИОФД по предложенной методике распространенность опухолевого процесса была уточнена у 55 (38,2%) пациентов: по символу М – у 54 (37,5%) больных, Т – у 1 (0,7%) пациента.

Была уточнена распространенность опухолевого процесса, соответствующая критерию М: у 54 пациен-

тов была выявлена опухолевая диссеминация по брюшине, подтвержденная морфологически, не выявляемая ранее инструментальными методами обследования, что повлекло изменение у данных больных критерия M0 на M1, при этом у 10 (6,9%) пациентов опухолевые очаги на брюшине были выявлены только в режиме флуоресценции (табл. 10).

Также при проведении данного исследования у одного пациента была уточнена распространенность опухолевого процесса по критерию T: данных о наличии инвазии серозной оболочки желудка получено не было, в связи с чем, диагностированная на дооперационном этапе распространенность опухоли, соответствующая T3N2M0, была изменена на T2N2M0.

При ревизии органов брюшной полости, париетальной и висцеральной брюшины материал на биопсию был взят из 356 очагов у 144 пациентов. В том числе 148 биопсий были выполнены из визуально неизмененных и нефлуоресцирующих участков брюшины.

При осмотре в режиме «белого» света единичные либо множественные очаги перитонеальной диссеминации были выявлены у 82 пациентов, у которых из 144 опухолевых очагов были взяты 144 биоптата. Из них в 96 образцах биопсийного материала были обнаружены клетки опухоли, в 48 – нет. Из указанных 144 очагов: 92 флуоресцировали при осмотре в режиме флуоресценции, 52 – не флуоресцировали. Из 92 флуоресцирующих очагов в 82 образцах при гистологическом исследовании были выявлены опухолевые клетки, в 10 – опухолевые клетки отсутствовали. Из 52 нефлуоресцирующих очагов по результатам морфологического исследования 14 биоптатов содержали опухолевые клетки, 38 – нет.

Кроме этого у 26 пациентов с выявленной визуально диссеминацией по брюшине на непораженных при осмотре в белом свете участках брюшины были диагностированы 50 очагов флуоресценции, из которых также взяли 50 биоптатов. Из них в 48 образцах

гистологически были выявлены опухолевые клетки, в 2 – нет.

У 62 пациентов при осмотре в режиме «белого» света очаги перитонеальной диссеминации выявлены не были. Из них, у 10 больных в режиме флуоресценции диагностировано 14 очагов флуоресценции, откуда были взяты 14 биоптатов. Во всех 14 образцах подтверждено наличие опухолевых клеток.

У остальных 52 человек вторичное опухолевое поражение брюшины каким-либо методом диагностики выявлено не было.

Для маркировки очаговых образований на брюшине, выявленных в процессе проведения флуоресцентной диагностики, использовали классификацию, разработанную в МНИОИ им. П.А. Герцена [28,29]. Полученные данные представлены в табл. 11.

Таким образом, при сопоставлении данных стандартной интраоперационной лапароскопической диагностики брюшины с результатами морфологического исследования количество истинноположительных (морфологически подтверждено наличие метастатического поражения брюшины при наличии визуально определяемого опухолевого образования) результатов составило – 96, истинноотрицательных (отсутствие клеток рака по результатам морфологического исследования при отсутствии визуально определяемого опухолевого образования) – 150, ложноположительных (отсутствие клеток рака по результатам морфологического исследования при наличии визуально определяемого опухолевого образования) – 48, ложноотрицательных (морфологически подтверждено наличие метастатического поражения брюшины при отсутствии визуально определяемого опухолевого образования) – 62.

Чувствительность ревизии брюшины при лапароскопии в «белом» свете у больных раком желудка III-IV стадии составила 60,8%, специфичность – 75,8%, общая точность метода – 69,1%.

Таблица 10

Распределение больных по критерию M по данным дооперационного комплексного обследования и ИОФД

Table 10

Distribution of patients depending on M criterion according to results of complex preoperative examination and IOFD

Критерий Criterion	Число пациентов (%) с метастатическим поражением брюшины по данным: Number of patients (%) with peritoneal metastasis according to data of:	
	дооперационного комплексного обследования preoperative complete examination	диагностической лапароскопии с флуоресцентным исследованием diagnostic laparoscopy with fluorescence study
M0	106 (73,6%)	52 (36,1%)
M1	38 (26,4%)	92 (63,9%)
Всего Total	144 (100%)	144 (100%)

При сопоставлении данных ИОФД с результатами морфологического исследования количество истинноположительных (морфологически подтверждено наличие метастатического поражения брюшины при наличии флуоресценции) результатов составило 144, истинноотрицательных (отсутствие клеток рака по результатам морфологического исследования при отсутствии флуоресценции) – 186, ложноположительных (отсутствие клеток рака по результатам морфологического исследования при наличии флуоресценции) – 12, ложноотрицательных (морфологически подтверждено наличие метастатического поражения брюшины при отсутствии флуоресценции) – 14.

Чувствительность ИОФД у больных раком желудка III-IV стадии составила 91,1%, специфичность – 93,9%, общая точность метода – 92,7%.

Произведен анализ количества выявленных при интраоперационной флуоресцентной диагностике микроочагов рака на брюшине в зависимости от наличия и количества у больных визуально определяемых опухолевых диссеминатов в режиме «белого» света (табл. 12).

Наибольшее число выявляемых только в режиме флуоресценции микроочагов метастатического поражения брюшины приходится на группы больных без визуально определяемой диссеминации и пациентов с единичными визуально определяемыми очагами в режиме «белого» света – в среднем 1,40 и 1,22 микроочагов рака на больного соответственно. В группе больных с множественными визуально определяемыми диссеминатами в режиме «белого» света, среднее количество микроочагов перитонеальной диссеминации, выявленных в режиме флуоресценции составило 0,34.

Таблица 11

Результаты флуоресцентной диагностики

Table 11

Results of fluorescence diagnosis

Данные гистологического исследования Histological data	Визуальная оценка Visual assessment				Всего очагов Total number of lesions
	V(+)/F(+)	V(+)/F(-)	V(-)/F(+)	V(-)/F(-)	
T(+)	82	14	62	0	158
T(-)	10	38	2	148	198
Всего Total	92	52	64	148	356

T(+) – морфологически подтвержденный метастаз рака желудка по брюшине

T(-) – морфологического подтверждения наличия опухоли нет

V(+) – перитонеальный канцероматоз определяется при осмотре в «белом» свете

V(-) – при осмотре в «белом» свете опухолевые очаги на брюшине не определяются

F(+) – очаг флуоресценции

F(-) – флуоресценции не определяется

T(+) – morphologically confirmed peritoneal meta-stasis of gastric cancer

T(-) – morphologically confirmed absence of tumor

V(+) – peritoneal carcinomatosis is detected in white light examination

V(-) – peritoneal carcinomatosis is not detected in white light examination

F(+) – fluorescence focus

F(-) – fluorescence focus is not detected

Таблица 12

Зависимость количества выявленных при интраоперационной флуоресцентной диагностике микроочагов рака на брюшине от наличия визуально определяемых опухолевых диссеминатов в режиме «белого» света

Table 12

Dependence of the number of peritoneal cancer microlesions detected by intraoperative fluorescence diagnosis on the presence of visually detectable tumor dissemination in «white» light regimen

	Выявлена V(+) диссеминация V(+) dissemination is detected	Нет V(+) очагов No V(+) lesions	Единичные (до 10) V(+) очаги Solitary (up to 10) V(+) lesions	Множественные (>30) V(+) очаги Multiple (>30) V(+) lesions
Число больных Number of patients	82 (56,9%)	10 (6,9%)	23 (16,0%)	59 (41,0%)
Количество микроочагов V(-)/F(+)/T(+) Number of microlesions V(-)/F(+)/T(+)	62	14	28	20
Среднее количество микроочагов Average number of microlesions	0,67	1,40	1,22	0,34

Таблица 13

Зависимость количества выявленных микроочагов метастатического поражения брюшины от площади опухолевой инвазии серозной оболочки желудка

Table 13

Dependence of the number of peritoneal cancer microlesions on the area of serosal invasion of gastric cancer

	Субсерозная инвазия Subserosal invasion	Инвазия серозы ≤ 2 см ² Serosal invasion ≤ 2 cm ²	Инвазия серозы > 2 см ² Serosal invasion > 2 cm ²	Всего Total
Число больных Number of patients	3 (2,08%)	30 (20,83%)	111 (77,09%)	144
Число больных со скрытой диссеминацией Number of patients with occult dissemination	-	12	24	36
Количество V(-)F(+)-T(+) очагов Number of V(-)F(+)-T(+) lesions	-	7	55	62
Среднее количество микроочагов Average number of microlesions	-	0,58	2,29	1,72

Таким образом, максимальную диагностическую ценность метод ИОФД имеет в группах пациентов с визуально неопределяемой микродиссеминацией в режиме «белого» света и с единичными визуально определяемыми очагами по брюшине ($p < 0,05$).

Также произведен анализ количества выявленных в режиме флуоресценции микроочагов метастатического поражения брюшины в зависимости от площади инвазии опухолью серозной оболочки желудка (табл. 13).

Наибольшее число выявляемых только в режиме флуоресценции микроочагов метастатического поражения брюшины приходится на группу больных, у которых по данным дооперационного обследования и интраоперационной ревизии имеется инвазия опухолью серозной оболочки желудка на площади более 2 см² – в среднем 2,29 очага на больного. В группе больных с определяемой инвазией опухолью серозной оболочки менее 2 см², среднее число очагов микродиссеминации, выявляемых только в режиме

флуоресценции, составило 0,58 на пациента. У больных раком желудка, распространяющимся только до субсерозного слоя его стенки, при флуоресцентной диагностике микроочагов метастатического поражения брюшины не выявлено.

Таким образом, количество выявляемых при флуоресценции микроочагов перитонеальной диссеминации возрастает при увеличении площади опухолевой инвазии серозной оболочки желудка ($p < 0,05$).

Заключение

Описанный опыт применения диагностической лапароскопии с флуоресцентным исследованием у больных раком желудка с высоким риском развития перитонеального канцероматоза демонстрирует рациональность использования флуоресцентной диагностики с целью выявления очагов диссеминации по брюшине, определения истинной распространенности опухолевого процесса, а также коррекции дальнейшей тактики лечения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moghimi-Dehkordi B., Safaee A., Ghiasi S., Zali M.R. Survival in gastric cancer patients: univariate and multivariate analysis // *East Afr. J. Public Health*. Apr. – 2009. – Vol. 6, No. 1. – P. 41-4.
2. Lepage C., Sant M., Verdecchia A., et al. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97(2). – P. 235-9.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдикхаимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные аспекты стадирования // *Практическая онкология*. – 2001. – № 3. – С. 18-24.
4. Harmon R.L., Sugarbaker P.H. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer // *International Seminars in Surgical Oncology*. – 2005. Vol. 2. – 3.

REFERENCES

1. Moghimi-Dehkordi B., Safaee A., Ghiasi S., Zali M.R. Survival in gastric cancer patients: univariate and multivariate analysis, *East Afr. J. Public Health*. Apr., 2009, Vol. 6, No. 1, pp. 41-4.
2. Lepage C., Sant M., Verdecchia A., Forman D., Esteve J., Faivre J. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe, *Br. J. Surg.*, 2010, Vol. 97(2), pp. 235-9.
3. Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D., Abdikhakimov A.N., Marchuk V.A. Gastric cancer: preoperative examination and essential aspects of staging, *Prakticheskaya onkologiya*, 2001, No. 3, pp. 18-24. (In Russian).
4. Harmon R.L., Sugarbaker P.H. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer, *International Seminars in Surgical Oncology*, 2005, Vol. 2, 3.

5. Tong D., Russell A.H., Dawson L.E. Adenocarcinoma of the caecum: natural history and clinical patterns of recurrence following radical surgery // *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.* – 1983. – Vol. 9. – P. 357-360.
6. Mansfield P. Snap-shot MRI // *Les Prix Nobel. The Nobel Prizes 2003.* – Nobel Foundation, 2004. – P. 266-283.
7. Sadeghi B., Arvieix C., Glehen O., et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88. – P.358-363.
8. Berthed D., Sugarbaker T.A., Chang D., Sugarbaker P.H. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. (In) 8th World Congress of the international Gastro-Surgical Club. – Bologna: Monduzzi Editore, 1998. – P. 899-903.
9. Sugarbaker P.H., Yonemura Y. Clinical pathway for the management of respectable gastric cancer with peritoneal seedings: best palliation with a ray of hope for cure // *Oncology.* – 2000. – Vol. 58. – P. 96-107.
10. Sugarbaker P.H. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy // *Tech. Coloproctol.* – 2005. – Vol. 9(2). – P. 95-103.
11. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Пикин О.В., Ложкин М.В. Возможности хирургического лечения резектабельного рака желудка IV стадии // *Российский онкологический журнал.* – 2003. – № 6. – С. 4-7.
12. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 221. – P. 29-42.
13. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal carcinomatosis // *AMA.* – 1989. – Vol. 16. – P. 57-60.
14. Yonemura Y., Fujimura T., Fushida S. Hyperthermohemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination // *World J. Surg.* – 1991. – Vol. 15. – P. 530-536.
15. Yonemura Y., Fudjimura T., Fushida S., et al. A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination // *Hepatogastroenterology.* – 1999. – Vol. 46(25). – P. 601-609.
16. Hendren S.K., Hahn S.M., Spitz F.R., et al. Phase II Trial of Debulking Surgery and Photodynamic Therapy for Disseminated Intraperitoneal Tumors // *Annals of Surgical Oncology.* – 2001. – Vol. 8(1). – P. 65-71.
17. Verwaal V.J., Van Ruth S., De Bree E., et al. Randomized Trial of Cytoreduction and HyperthermicIntraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapyand Palliative Surgery in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer // *J Clin Oncol by American Society of Clinical Oncology.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3737-3743.
18. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D., et al. Surgery Combined With Peritonectomy Procedures and Intraperitoneal Chemohyperthermia in Abdominal Cancer With Peritoneal Carcinomatosis: A Phase II Study // *J Clin Oncol by American Society of Clinical Oncology.* – 2003. – Vol. 21. – P. 799-806.
19. Вашакмадзе Л.А., Филоненко Е.В., Бутенко А.В., и др. Отдаленные результаты хирургического лечения больных местнораспространенным и диссеминированным раком желудка в сочетании с интраоперационной фотодинамической терапией // *Biomedical Photonics.* – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 3-10.
20. Филоненко Е.В., Серова Е.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // *Biomedical Photonics.* – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 26-37.
21. Canis M., Botchorishvili R., Berreni N., et al. 5-aminolevulinic acid-induced (ALA) fluorescence for the laparoscopic diagnosis of peritoneal metastasis. AST An experimental study // *Surg Endosc.* – 2001. – Vol. 15(10). – P. 1184-1186.
5. Tong D., Russell A.H., Dawson L.E. Adenocarcinoma of the caecum: natural history and clinical patterns of recurrence following radical surgery, *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.*, 1983, Vol. 9, pp. 357-360.
6. Mansfield P. Snap-shot MRI, *Les Prix Nobel. The Nobel Prizes 2003*, Nobel Foundation, 2004, pp. 266-283.
7. Sadeghi B., Arvieix C., Glehen O., Beaujard A.C., Rivoive M., Baulieux J. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study, *Cancer*, 2000, Vol. 88, pp. 358-363.
8. Berthed D., Sugarbaker T.A., Chang D., Sugarbaker P.H. *Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. (In) 8th World Congress of the international Gastro-Surgical Club*, Bologna, Monduzzi Editore Publ., 1998, pp. 899-903.
9. Sugarbaker P.H., Yonemura Y. Clinical pathway for the management of respectable gastric cancer with peritoneal seedings: best palliation with a ray of hope for cure, *Oncology*, 2000, Vol. 58, pp. 96-107.
10. Sugarbaker P.H. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy, *Tech. Coloproctol.*, 2005, Vol. 9(2), pp. 95-103.
11. Chissov V.I., Vashakmadze L.A., Butenko A.V., Pikin O.V., Lozhkin M.V. Possibilities of surgical treatment of resectable gastric cancer stage IV, *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 2003, No. 6, pp. 4-7. (In Russian).
12. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures, *Ann. Surg.*, 1995, Vol. 221, pp. 29-42.
13. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal carcinomatosis, *AMA*, 1989, Vol. 16, pp. 57-60.
14. Yonemura Y., Fujimura T., Fushida S. Hyperthermohemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination, *World J. Surg.*, 1991, Vol. 15, pp. 530-536.
15. Yonemura Y., Fudjimura T., Fushida S., Fujita H., Bando E., Nishimura G. A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination, *Hepatogastroenterology*, 1999, Vol. 46(25), pp. 601-609.
16. Hendren S.K., Hahn S.M., Spitz F.R., Bauer T.W., Rubin S.C., Zhu T., Glatstein E., Fraker D.L. Phase II Trial of Debulking Surgery and Photodynamic Therapy for Disseminated Intraperitoneal Tumors, *Annals of Surgical Oncology*, 2001, Vol. 8(1), pp. 65-71.
17. Verwaal V.J., Van Ruth S., De Bree E., Van Slooten G.W., Van Tinteren H., Boot H., Zoetmulder F.A.N. Randomized Trial of Cytoreduction and HyperthermicIntraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapyand Palliative Surgery in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer, *J Clin Oncol by American Society of Clinical Oncology*, 2003, Vol. 21, pp. 3737-3743.
18. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D., Beaujard A.C., Freyer G., Guertsch Ph., Francois Y., Peyrat P., Panteix G., Vignal J., Gilly F.N. Surgery Combined With Peritonectomy Procedures and Intraperitoneal Chemohyperthermia in Abdominal Cancer With Peritoneal Carcinomatosis: A Phase II Study, *J Clin Oncol by American Society of Clinical Oncology*, 2003, Vol. 21, pp. 799-806.
19. Vashakmadze L.A., Filonenko E.V., Butenko A.V., Suleymanov E.A., Kirillov N.V., Khomyakov V.M. Long-term outcomes for surgical treatment in patients with locally advanced and disseminated gastric cancer combined with intraoperative photodynamic therapy, *Biomedical Photonics*, 2013, Vol.2, No.1, pp. 3-10. (In Russian).
20. Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice, *Biomedical Photonics*, 2016, Vol. 5, No. 2, pp. 26-37. (In Russian).
21. Canis M., Botchorishvili R., Berreni N., Manhes H., Wattiez A., Mage G., Pouly J.L., Bruhat M.A. 5-aminolevulinic acid-induced (ALA) fluorescence for the laparoscopic diagnosis of peritoneal

22. Gahlen J., Prosst R.L., Pietschmann M., et al. Laparoscopic fluorescence diagnosis for intraabdominal fluorescence targeting of peritoneal carcinosis experimental studies // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 235(2). – P. 252-260.
23. Поддубный Б.К., Губин А.Н., Шолохов В.Н. и др. Современные методики лапароскопической диагностики опухолевых заболеваний органов брюшной полости // *Современная онкология.* – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 130-133.
24. Вакуловская Е.Г., Губин А.Н., Поддубный Б.К., Вакурова Е.С. Первый опыт применения флуоресцентной лапароскопии с препаратом «Аласенс» у больных раком яичников // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2005. – Т. 1, № 4. – С. 32.
25. Löning M.C., Diddens H.C., Holl-Ulrich K., et al. Fluorescence staining of human ovarian cancer tissue following application of 5-aminolevulinic acid: fluorescence microscopy studies // *Lasers Surg Med.* – 2006. – Vol. 38(5). – P. 549-54.
26. Collinet P., Sabban F., Cosson M., Farine M.O., Villet R., Vinatier D., Mordon S. Laparoscopic photodynamic diagnosis of ovarian cancer peritoneal micro metastasis: an experimental study // *Photochem Photobiol.* – 2007. – Vol. 83(3). – P. 647-51.
27. Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // *Biomedical Photonics.* – 2014. – Т.3, № 1. – С. 3-7.
28. Пак Д.Д., Филоненко Е.В., Франк Г.А., Барсамян Г.С., Ефремов Г.Д. Интраоперационная флуоресцентная диагностика метастазов рака молочной железы в регионарные лимфатические узлы // *Российский онкологический журнал.* – 2011. – № 2. – С. 7-9.
29. Лукин В.А., Филоненко Е.В., Вашакмадзе Л.А., Сулейманов Э.А. Флуоресцентная лапароскопия у больных раком желудка // *Biomedical Photonics.* – 2013. – Т.2, № 4. – 7-12.
- metastasis. AST An experimental study, *Surg Endosc*, 2001, Vol. 15(10), pp. 1184-1186.
22. Gahlen J., Prosst R.L., Pietschmann M., Haase T., Rheinwald M., Skopp G., Stern J, Herfarth C. Laparoscopic fluorescence diagnosis for intraabdominal fluorescence targeting of peritoneal carcinosis experimental studies, *Ann Surg*, 2002, Vol. 235(2), pp. 252-260.
23. Poddubnyi B.K., Gubin A.N., Sholokhov V.N., Vakurova E.S., Cherkas L.V., Vakulovskaya E.G., Blyumenberg A.G. Modern techniques of laparoscopic diagnosis of peritoneal tumor diseases, *Sovremennaya onkologiya*, 2005, Vol. 7, No. 3, pp. 130-133. (In Russian).
24. Vakulovskaya E.G., Gubin A.N., Poddubnyi B.K., Vakurova E.S. First experience of use of fluorescence laparoscopy with the medication "Alasens" in patients with ovarian cancer, *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2005, Vol. 1, No. 4, p. 32. (In Russian).
25. Löning M.C., Diddens H.C., Holl-Ulrich K., Löning U., Kúpker W., Diedrich K., Hüttmann G. Fluorescence staining of human ovarian cancer tissue following application of 5-aminolevulinic acid: fluorescence microscopy studies, *Lasers Surg Med*, 2006, Vol. 38(5), pp. 549-54.
26. Collinet P., Sabban F., Cosson M., Farine M.O., Villet R., Vinatier D., Mordon S. Laparoscopic photodynamic diagnosis of ovarian cancer peritoneal micro metastasis: an experimental study, *Photochem Photobiol*, 2007, Vol. 83(3), pp. 647-51.
27. Filonenko E.V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology, *Biomedical Photonics*, 2014, Vol. 3, No.1, pp. 3-7. (In Russian).
28. Pak D.D., Filonenko E.V., Frank G.A., Barsamyan G.S., Efremov G.D. Intraoperative fluorescence diagnosis of regional lymph node metastasis from breast cancer // *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*, 2011, Vol. 2, pp. 7-9. (In Russian).
29. Lukin V.A., Filonenko E.V., Vashakmadze L.A., Suleymanov E.A. Fluorescence laparoscopy in patients with gastric cancer. *Biomedical Photonics*, 2013, Vol. 2, No.4, pp. 7-12. (In Russian).