

На правах рукописи

БЕРЕЗИН Кирилл Владимирович

**АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЙ РАК: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2020

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (генеральный директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор **О.И. Кит**)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Абоян Игорь Артемович

Научный консультант: доктор медицинских наук
Димитриади Сергей Николаевич

Официальные оппоненты: **Костин Андрей Александрович** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», первый проректор – проректор по научной работе.

Медведев Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, заместитель главного врача по урологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 г. в ____ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.208.083.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.mioi.ru ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан: « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций
доктор биологических наук, доцент

Е.А. Дженкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

С начала 80-х годов XX века опухоли надпочечника перестали считаться редким заболеванием (Калинин А.П. и соавт., 2008). Адренокортикальный рак относится к числу редких раков, и по данным разных авторов, заболеваемость им колеблется в пределах от 0,5 до 2 на 1000 000 населения. В структуре онкологической смертности он занимает около 0,2% (Бритвин Т.А. и соавт., 2015; Меретуков Д.А. и соавт., 2017; Wang C. et al., 2014; Jasim S. et al., 2019).

Диагностика адренокортикального рака также достаточно сложна. Это связано как с редкостью встречаемости самого рака, так и с достаточно частой диагностикой бессимптомных опухолей надпочечника – инциденталом. Дифференциальная диагностика между этими образованиями в последнее время проводится с помощью мультифазовой рентген-компьютерной томографии (Карпов О.Э. и соавт., 2016; Газымов М.М. и соавт., 2017; Шингарева Л.А., 2017; Волкова Н.И. и соавт., 2018; Шингарева Л.А. и соавт., 2018; Megerle F. et al., 2019). Кроме адренокортикального рака следует учитывать и случаи метастатических опухолей надпочечников, которые чаще всего встречаются при раке молочной железы и легкого (Латыпов В.Р. и соавт., 2018).

Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения новообразований надпочечников. Однако вопросы хирургической тактики при случайно обнаруженных бессимптомных опухолях надпочечников в настоящее время остаются дискуссионными. Ряд авторов (Hensen J., 1999) склоняются к динамическому наблюдению за пациентами, объясняя это редкой частотой обнаружения злокачественных опухолей среди инциденталом надпочечника, тенденцией к росту и появлению гормональной активности. Другие исследователи (Ветшев П.С., 1999; Linos D.A., 1996) призывают к более активной хирургической тактике. При установлении диагноза адренокортикального рака (АКР) большинство пациентов имеют местно-распространенные и метастатические формы рака коры надпочечников, что обуславливает, зачастую, неудовлетворительные результаты лечения (Латыпов В.Р. и соавт., 2016).

В последние годы, наряду с традиционными «открытыми» операциями при злокачественных новообразованиях надпочечников во всем мире стали широко внедряться в клиническую практику эндовидеохирургические методы. У каждого из этих методов существуют свои преимущества и недостатки. Определение показаний и противопоказаний к «открытому» или эндовидеоскопическому методу выполнения операции при опухолях надпочечника, как и обоснование выбора хирургического доступа (люмботомия, лапаротомия, торако-люмбо-лапаротомия, чрезбрюшинный или внебрюшинный при эндоскопических), а также техника выполнения операций является важной и актуальной задачей (Костин А.А. и соавт., 2016; Mirallí E. et al., 2019).

С разработкой и внедрением в клиническую практику роботических систем произошло очередное «смещение» в хирургических подходах к лечению новообразований надпочечников (Mirallí E. et al., 2019; Vaidya A. et al., 2019). Все преимущества робототехники такие как: высокая четкость изображения, отсутствие тремора, 3-кратное увеличение операционного поля, возможность создания «лапаролифта», интраоперационная флюоресцентная диагностика, позволили изменить взгляды на возможности хирургического лечения новообразований надпочечников. Однако, в связи с короткими сроками внедрения данной методики, в настоящее время в мировой научной литературе отсутствуют исследовательские работы, описывающие хирургическую технику робот-ассистированных вмешательств, не установлены показания для лимфаденэктомии, не описана техника лимфодиссекции для правого и левого надпочечника.

Комплексное исследование сравнительных результатов открытых, лапароскопических, робот-ассистированных методик адреналэктомий у пациентов с раком коры надпочечников, а также вопросы ранней и дифференциальной диагностики аденокортикального рака является актуальной задачей современной онкологии, что и определило цель данного исследования.

Степень разработанности темы

В настоящее время большинство опубликованных результатов лечения пациентов с аденокортикальным раком посвящено анализу «открытых» оперативных вмешательств (Костин А.А. и соавт., 2016), при этом результаты

хирургического лечения пациентов с раком коры надпочечников остаются неудовлетворительными (Бритвин Т.А. и соавт., 2016). Выполнение малоинвазивных адреналэктомий, в том числе с использованием роботической системы, на сегодняшний день, исследуется в большом количестве зарубежных протоколов и демонстрирует многообещающие результаты относительно онкологических показателей. Однако, применение прямых сравнительных исследований различных хирургических подходов для проведения адреналэктомий, наряду с разработкой и внедрением наиболее современных методов ранней и дифференциальной диагностики позволит улучшить результаты лечения данной категории пациентов. В связи с этим, необходима всесторонняя оценка онкологических результатов и осложнений при применении различных доступов при удалении надпочечника, а также разработка наиболее современных диагностических методик ранней и дифференциальной диагностики у пациентов с аденокортикальным раком.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и сравнительная оценка онкологических результатов различных методов хирургического лечения аденокортикального рака.

Поставленная цель достигалась решением следующих **задач**:

1. Стандартизировать методику выполнения робот-ассистированной адреналэктомии у пациентов с аденокортикальным раком.
2. Определить чувствительность и специфичность интегральной оценки стандартизированного показателя захвата (SUV) и КТ-плотности новообразований надпочечника при проведении ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в ранней и дифференциальной диагностике аденокортикального рака
3. Оценить возможности флуоресцентной диагностики с использованием индоцианина зеленого (ICG) при выполнении лимфаденэктомии у пациентов с аденокортикальным раком.
4. Изучить сравнительные онкологические результаты открытых, лапароскопических и робот-ассистированных адреналэктомий у пациентов с аденокортикальным раком.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе впервые:

- разработаны общие методологические подходы к предоперационному обследованию пациентов, поступающих на роботическую адреналэктомию;
- стандартизирована технология выполнения роботической адреналэктомии в зависимости от локализации опухоли и лимфодиссекция при аденокортикальном раке;
- проведен сравнительный анализ онкологических результатов открытых, лапароскопических и робот-ассистированных адреналэктомий у пациентов с аденокортикальным раком.
- показана диагностическая ценность использования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для ранней и дифференциальной диагностики аденокортикального рака.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана высокая диагностическая значимость интегрального определения стандартизированного показателя захвата (SUV) и измерения КТ-плотности (HU) опухоли с целью проведения дооперационной дифференциальной диагностики аденокортикального рака и инциденталом с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ.

Для клинической практики предложено использование интраоперационной флуоресцентной диагностики у пациентов с аденокортикальным раком с использованием системы FireFly (интегрирована в роботическую систему DaVinci Si), что позволяет интраоперационно корректировать объем удаляемых тканей в ходе лимфодиссекции, таким образом минимизируя развитие осложнений (лимфореи) при тотальном удалении всего лимфатического коллектора.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилась оценка онкологических результатов лечения пациентов с аденокортикальным раком с использованием различных хирургических подходов. В работе использовались клинические, лабораторные, морфологические и лучевые методы исследования, а также статистические методы обработки данных.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения

Результаты исследования используются в повседневной клинической практике урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, урологического отделения МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Робот-ассистированная адреналэктомия, вследствие использования интраоперационного увеличения и флуоресценции, позволяет проводить стандартизированную адекватную лимфоденэктомию, что отражается на отдаленных результатах лечения: имеется тенденция повышения общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

2. В стандарты обследования пациентов с инциденталомиями надпочечников в качестве дифференциального диагностического теста необходимо проводить ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ уровня SUV, в сочетании с определением денситометрических характеристик новообразования, что имеет высокую диагностическую ценность. При этом чувствительность метода равна 90% и специфичность 95% в дифференциальной диагностике АКР по уровню $\text{SUV}=3$ и более, по КТ-плотности равной 10 HU и более – чувствительность метода составила 80%, специфичность – 90%.

Степень достоверности результатов работы и их апробация

Определяется достаточным количеством проведенных исследований и сформированными группами сравнения, корректными методами исследования статистической обработки. Сформулированные выводы, положения и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Апробация диссертации состоялась 6 августа 2020 г. на заседании Ученого Совета при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Материалы исследования представлены: XIX Конгрессе Российского Общества Урологов, (Ростов-на-Дону, 2019); Евразийском Конгрессе Урологов (Уфа, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 3 в журналах, рецензируемых ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинического материала, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 43 отечественных и 100 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 51 рисунком.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация посвящена сравнительному анализу открытых, лапароскопических и робот-ассистированных адреналэктомий у пациентов с аденокортикальным раком, что соответствует паспорту научной специальности 14.01.12-онкология и пункту 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии».

Личный вклад автора

Автором проведен аналитический обзор источников отечественной и зарубежной литературы, лично разработаны и апробированы методологические и методические основы данного научного исследования. Автор принимал непосредственное участие в клинических исследованиях и лечении пациентов. Диссертант самостоятельно разработал основные идеи и алгоритм обработки полученных результатов, проводил их анализ, обобщения и подготовку публикаций. На основании полученных результатов исследования сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинического материала и методов исследования

Клиническая часть диссертационной работы выполнена в виде когортного ретроспективного исследования по типу «случай-контроль». Изучена первичная документация 112 пациентов с аденокортикальным раком (АКР), которым в период с 2013 по 2018 гг. на базе отделения хирургической эндокринологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский

клинический институт имени М. Ф. Владимирского», урологического отделения МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, урологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России и урологического отделения МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону выполнены «открытые», лапароскопические и робот-ассистированные адреналэктомии по поводу АКР.

Критерии включения в исследование:

- пациенты с АКР в стадии T1-T2 согласно классификации по системе TNM, стадией I–II по ENSAT;
- унилатеральное поражение надпочечника;
- отсутствие отдаленного метастазирования;
- информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- пациенты с местно-распространенными формами АКР (T3-T4), стадия III–IV по ENSAT;
- несоблюдение пациентом сроков динамического мониторинга;
- наличие сопутствующей соматической патологии, являющиеся противопоказанием к проведению оперативного вмешательства;
- высокий балл при оценке по ECOG.

Для проведения исследовательской работы были отобраны истории болезни 85 пациентов со стадией I–II (по категории TNM и ENSAT), после проведения комплексной оценки размеров опухоли, распространенности опухоли по результатам томографических исследований, а также оценки гормональной активности новообразований (рисунок 1).

Количество пациентов, включенных в исследование со стадией T1–T2 – 85 человек, со стадией T3–T4 – 27. При этом размер опухоли составил менее 10 см у 73 пациентов со стадией T1–T2, более 10 см – у 12 пациентов соответственно (рисунок 2).

С целью проведения сравнительного исследования из 73 пациентов с размерами новообразования менее 10 см сформированы группа контроля и основная группа. Контрольную группу составили 45 пациентов, которым была

выполнена «открытая» адреналэктомия. Основная группа исследования включала 28 пациентов, которым были выполнены минимально-инвазивные хирургические вмешательства. В основной группе 17 пациентам выполнена лапароскопическая операция, и 11 пациентам – робот-ассистированная адреналэктомия.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

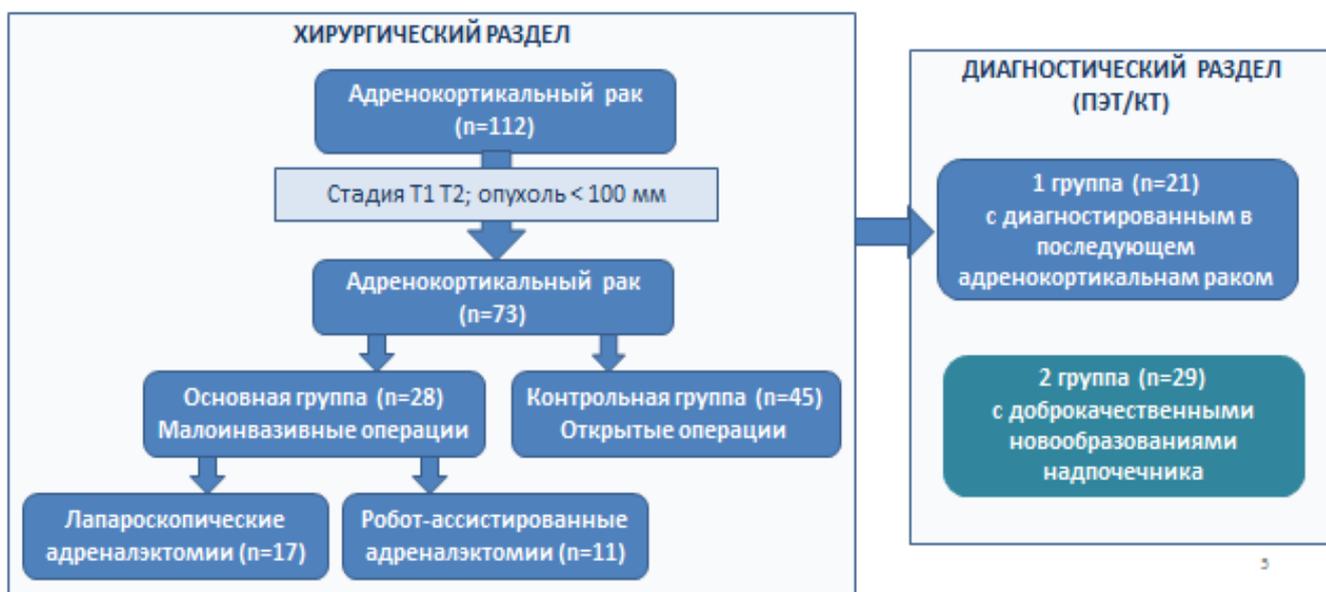


Рисунок 1 – Схема формирования групп исследования

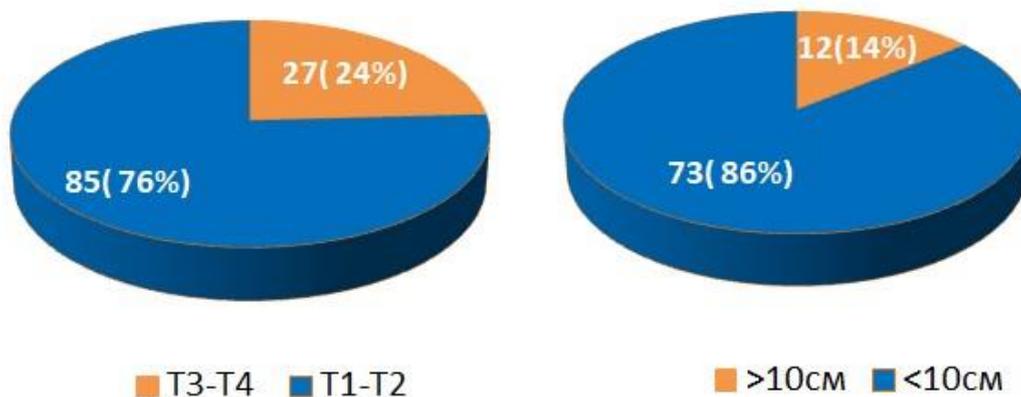


Рисунок 2 – Распределение больных по стадии заболевания

Диагностический поиск и объем обследований у пациентов с АКР был проведен на основании Клинических рекомендации по диагностике и лечению адренокортикального рака, (Москва, 2015), а также рекомендаций NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine tumor (Version 1.2014). Классификация и стадирование злокачественного поражения надпочечников

проводилась согласно классификации TNM (8 пересмотр, 2017) и ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors).

В группе контроля число лиц женского пола составило 36 (80%), число лиц мужского пола – 9 (20%) пациентов. В основной группе количество пациентов женского пола составило 21 (75%), а мужского пола – 7 (25%) соответственно. Следует отметить, что число женщин в исследуемых группах преобладало над мужчинами (рисунок 3).

Возраст пациентов основной группы находился в диапазоне от 37 до 56 лет, в среднем составив $46,6 \pm 0,88$ лет. Возраст пациентов группы контроля варьировал от 39 до 57 лет, в среднем составил $49,7 \pm 0,74$ лет.

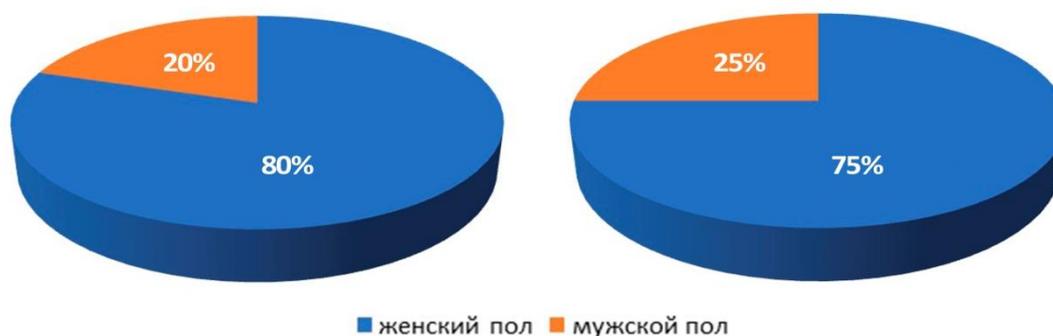


Рисунок 3 – Половая принадлежность пациентов исследуемых групп

При определении тактики лечения пациентов ключевым моментом являлся размер опухоли, распространённость процесса, наличие гормональной секреции новообразования.

В основной группе средние размеры опухоли составили $52,8 \pm 2,1$ мм, а в группе контроля $56,0 \pm 1,8$ мм. В подгруппе лапароскопических вмешательств средние величины опухоли составили $56,7 \pm 2,9$ мм, а робот-ассистированных адrenaлэктомий $46,8 \pm 1,9$ мм (таблица 1).

Таблица 1 – До- и послеоперационные характеристики пациентов исследуемых групп

Показатель	Основная группа n=28	Контрольная группа n=45	p
Женский пол, абс.ч. (%)	21 (75)	36 (80)	>0,05
Мужской пол, абс.ч. (%)	7 (25)	9 (20)	>0,05
Возраст, лет (M±m)	$46,6 \pm 0,88$	$49,7 \pm 0,74$	>0,05
Размер опухоли, мм (M±m)	$52,8 \pm 2,09$	$56,0 \pm 1,77$	>0,05
Гормонально-активный рак, абс.ч. (%)	6 (21,4)	10 (22,2)	>0,05

При оценке гормональной секреции новообразований выявлено, что гормонально-активные карциномы коры надпочечников встречались в одной пятой наблюдений: в основной группе у 6 (21,4%) и в группе контроля у 10 (22,2%) пациентов.

С целью уточнения общесоматического статуса пациентов нами была проведена оценка согласно шкале, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). При этом для 100% пациентов, было характерно нахождение показателей в диапазоне от 0–1 баллов, со средним значением 0,85.

С целью оценки диагностических возможностей ПЭТ/КТ, нами был проведен ретроспективный анализ данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 50 пациентов с небольшими новообразованиями надпочечника. На основании изученных данных, все больные были разделены на две группы: первую группу составил 21 человек с диагностированным в последующем АКР, вторая группа – пациенты с доброкачественными новообразованиями надпочечника (29 человек) (рисунок 4).



Рисунок 4 Общая характеристика больных, исследованных на ПЭТ/КТ

Возраст пациентов колебался в диапазоне от 32 до 76 лет со средним значением 68 лет, и статистически не отличался в обеих группах. Первую группу составили 13 мужчин и 8 женщин, вторую – 16 и 13 соответственно. Среди пациентов с АКР – у 8 пациентов диагностированы гормон-

продуцирующие опухоли. При изучении параметров образования нами были получены следующие результаты: средний размер опухоли у пациентов первой группы составил $4,5 \pm 0,75$ см, во второй группе $4,9 \pm 1,1$ см (1,3–5 см), при этом достоверной разницы выявлено не было.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. При сравнении групп с ненормальным распределением признаков использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, критический уровень значимости p принимали равным 0,05. Анализ t -ANOVA был использован для сравнения организации биоэлектрической активности между показателями у пациенток контрольной и основной групп. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Применительно к новообразованиям надпочечника большим количеством исследований показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли данной локализации. На следующем этапе диссертационной работы, нами исследована роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в ранней и дифференциальной диагностике АКР. С целью оценки диагностических возможностей ПЭТ/КТ нами был проведен ретроспективный анализ данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 50 пациентов с новообразованиями надпочечника 1–5 см. При изучении параметров образования были получены следующие результаты: средний размер опухоли у пациентов первой группы составил $4,5 \pm 0,75$ см, во второй группе $4,9 \pm 1,1$ см (1,3–5 см), при этом достоверной разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

С целью совершенствования диагностики АКР, определения доброкачественного или злокачественного поражения, проанализированы полуколичественные показатели SUV, а также плотность опухоли по данным КТ. Была установлена достоверная разница в уровне SUV у пациентов первой и второй группы ($p = 0,001$): уровень SUV более 3 наблюдался у 20 пациентов со АКР (95%) и лишь у 4 пациентов с доброкачественными образованиями (13,8%). SUV менее 3 определялся у 1 (5%) и 25 (86,2%) больных первой и

второй группы соответственно. Кроме того, выявлена тесная корреляционная связь между SUV и наличием злокачественности образования ($R_s=0,71$, коэффициент Тау-Кендала= $0,68$). Диагностическая модель, полученная при построении и последующем анализе ROC-кривой уровня SUV у пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями надпочечников, показала высокое качество модели с чувствительностью 90% и специфичностью метода 95% ($AUC=0,93$ при $p<0,0001$ ($z=27,37$) и точкой отсечения 3).

При изучении КТ-денситометрических значений опухоли у пациентов первой и второй групп была также получена прямая корреляционная связь между данным параметром и наличием злокачественного поражения ($R_s=0,67$, коэффициент Тау-Кендала= $0,64$, $p=0,001$): плотность более 10HU определялась у 18 (85,7%) первой и 6 (20,7%) пациентов второй групп, менее 10HU – 3 (14,3%) и 23 (79,3%) человек соответственно. Интерпретация результатов ROC-анализа уровня плотности опухоли (КТ плотность в единицах Хаунсфилда (HU)) у пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями надпочечников показала чувствительность равную 80 % и специфичность – 90% ($AUC=0,89$, $p<0,0001$) и точкой отсечения 10.

Таким образом, интегральная оценка показателя SUV равной 3 и более, при плотности новообразования более 10HU, измеряемая в ходе проведения ПЭТ/КТ является высокочувствительным и специфичным методом дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного поражения надпочечника при размерах образования 1–5 см. Полученные нами данные свидетельствуют о чувствительности метода равной 90% и специфичности 95%, в дифференциальной диагностике АКР по уровню SUV равной 3 и более, по КТ-плотности равной 10 HU и более – чувствительность метода составила 80%, специфичность – 90%. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ представляет собой высокоточный метод, позволяющий с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику доброкачественных опухолей и АКР, по сравнению с КТ или МРТ, особенно после включения в анализ КТ-денситометрических параметров.

Стандартный объем малоинвазивного и «открытого» оперативного

вмешательства включал удаление надпочечника, поражённого опухолью «единым блоком» (без нарушения целостности капсулы новообразования), окружающей жировой ткани, диссекцию регионарных лимфатических узлов.

Отличительной чертой робот-ассистированных лапароскопических операций являлось использование системы визуализации с инфракрасной флуоресценцией ближнего спектра (FireFly), интегрированной в хирургическую роботизированную систему Da Vinci Si, после предварительного внутривенного введения индоцианина зеленого (ICG). Данная система улучшала визуализацию и оценку сосудистой архитектоники, дифференцировала ткань опухоли от нормальной паренхимы, вовлеченность лимфатических узлов в опухолевый процесс.

При определении объема и локализации лимфатических узлов нами использовалась «карта лимфатического дренирования» описанная G.M. Franke et al. (2019).

Этап робот-ассистированной забрюшинной лимфаденэктомии выполнялся после адреналэктомии. Внутривенное введение ICG (индоцианина зеленого) проводилось внутривенно за 1,5–3 мин. до начала лимфодиссекции (рисунок 5).

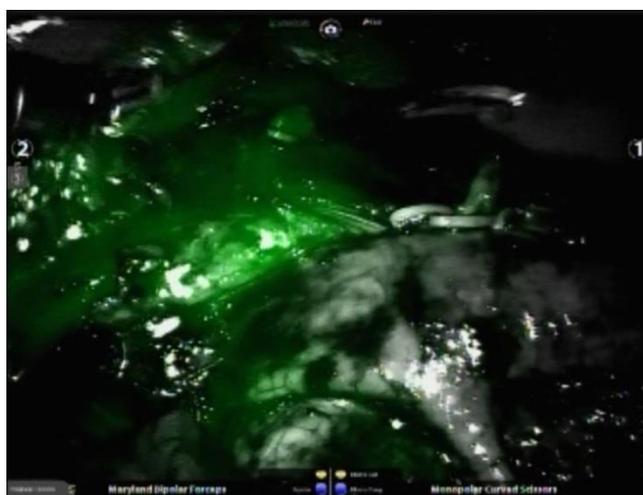


Рисунок 5 – Флуоресценция сторожевых парааортальных лимфоузлов слева

Индоцианин зеленый – водорастворимое контрастное вещество, преимуществами которого являются низкая токсичность и возможность обнаружения флуоресцентной камерой в ближней ИК-области спектра. Данное вещество может эффективно применяться при адреналэктомии, что обусловлено его способностью маркировать лимфатическую ткань, при этом

действуя как препарат лимфангиографии, визуализирующий региональное лимфатическое дренирование надпочечника. После активации режима FireFly на роботической консоли, проводилась оценка флуоресценции лимфатических узлов. В зависимости от паттерна флуоресценции определяли характер накопления ICG, наличие «светящихся» лимфатических узлов (рисунок 6).

При выявлении флуоресценции выполняли преимущественно «острую» диссекцию лимфатической ткани. После деликатной препаровки лимфатического узла поочередно активировали режим FireFly и стандартный осветитель. Удаление лимфатического узла проводили единым блоком. При этом выполняли селективное выделение и клипирование лимфатических сосудов, выявленных при флуоресцентной лимфангиографии. Использовались клипсы Hem-o-Lock 5 или 10 мм (рисунок 7).



Рисунок 6 – Флуоресценция паракавадных сторожевых лимфоузлов справа

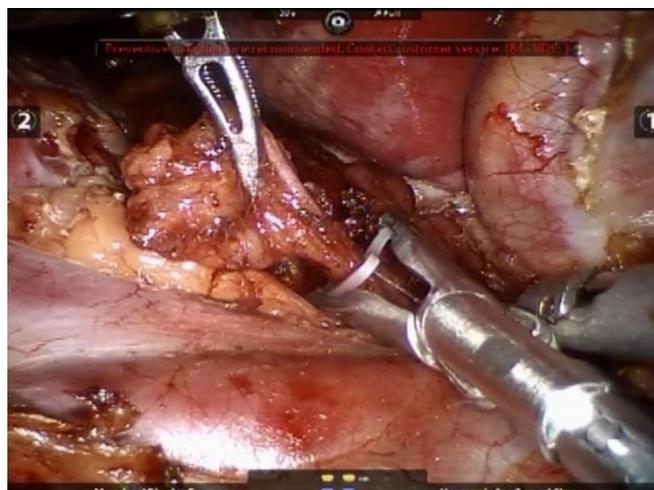


Рисунок 7 – Клипирование лимфатического протока при забрюшинной лимфодиссекции справа

Этап лимфаденэктомии завершали отдельным извлечением лимфатических узлов с маркировкой для последующего гистологического исследования. Флюоресцирующие лимфатические узлы маркировали отдельно, с указанием стороны локализации.

Клипирование лимфатических сосудов проводили с облигатным использованием клип-аппликаторов, с целью предотвращения развития лимфоцеле и продолжительной лимфорей в послеоперационном периоде. Важным этапом является послеоперационное дренирование брюшной полости, забрюшинного пространства (рисунок 8).

Необходимо отметить, что стандартизированное описание объема лимфодиссекции являлось частью хирургического отчета после адреналэктомии.

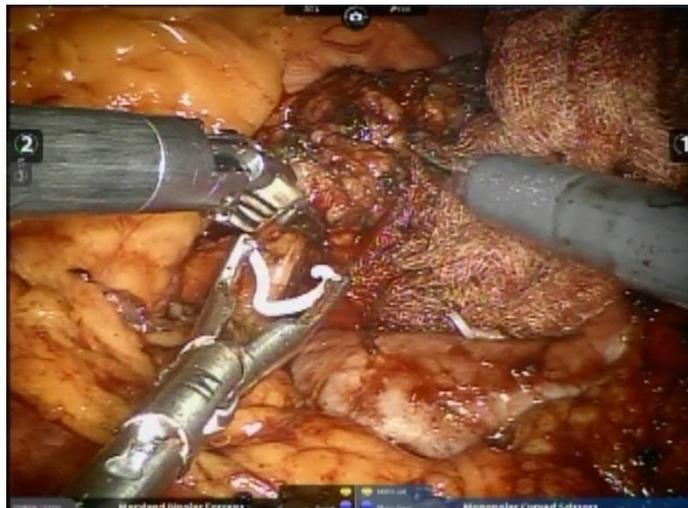


Рисунок 8 – Клипирование лимфатического протока при забрюшинной лимфодиссекции слева

При рассмотрении преимуществ лимфаденэктомии необходимо также учитывать увлечение риска развития осложнений. В связи с изучаемой взаимосвязи онкологических результатов у пациентов с АКР с лимфаденопатией по данным КТ, нами проведено изучение возможностей использования индоцианина зеленого (ICG) с системой FireFly, интегрированной в роботическую систему DaVinci Si (Intuitive Surgical). Нами выполнялась забрюшинная лимфодиссекция с интраоперационным введением ICG. В случае выявления флуоресцирующего лимфатического узла, выполняли отдельное от других лимфатических узлов удаление последних, с целью

оценки метастатического поражения. С учетом риска развития осложнений, связанных с забрюшинной лимфаденэктомией, перспективным подходом может являться отказ от расширенных лимфодиссекций. Отмечено, что при выполнении лимфодиссекции при проведении РААЭ, по данным которой в 100% случаев нами получена флуоресценция регионарных лимфатических узлов.

При использовании индоцианина зеленого (ICG) нами выполнялась лимфаденэктомия согласно карте «компарментов лимфатического дренирования», при этом отдельно маркировались флюоресцирующие лимфоузлы. При оценке результатов применения данной методики в диагностике лимфогенного метастазирования, отмечена низкая частота развития послеоперационных осложнений после проведения флюоресцентной диагностики у пациентов с АКР.

Нами оценены послеоперационные осложнения и онкологические результаты хирургического лечения АКР в изучаемой группе пациентов. При этом, осложнения отмечены у 3 пациентов (10,7%) изучаемой группы, в группе контроля у 6 (13,3%) пациентов. Структура послеоперационных осложнений в изучаемой группе представлена развитием ТЭЛА, ОНМК по геморрагическому типу и внутрибрюшинного кровотечения потребовавшего конверсии. В группе контроля отмечены следующие послеоперационные осложнения: наблюдались повреждение капсулы опухоли, лимфорея, ОНМК по геморрагическому типу, раневая инфекция у 2 пациентов, кровотечение. На госпитальном этапе отмечен 1 летальный исход в изучаемой группе, вследствие развития ТЭЛА, а в группе контроля причиной летального исхода явилось ОНМК. Частота послеоперационных осложнений в двух изучаемых группах статистически не отличалась ($p > 0,05$).

В подгруппах в зависимости от хирургической тактики адреналэктомии при лапароскопических вмешательствах и робот-ассистированных операциях, различий числа пациентов с летальным исходом (53 и 36%) и диссеминацией опухолевого поражения (17,6 и 18%) выявлено не было ($p > 0,05$). Наряду с этим, число местных рецидивов у пациентов после робот-ассистированных операций (45%) было меньше ($p = 0,04$), чем при лапароскопических вмешательствах

(82%). При этом, медиана периода до появления местного рецидива в двух группах, несмотря на тенденцию к различию в абсолютных цифрах (10 и 17 месяцев) статистически значимо не различалась ($p=0,17$).

Динамика общей выживаемости в различные периоды наблюдения у пациентов с АКР, в зависимости от хирургической тактики адреналэктомии, статистически значимо не различалась, о чем свидетельствовали результаты log-rank теста ($p=0,98$). Распределение общей выживаемости пациентов во времени было сходным после лапароскопических и робот-ассистированных операций. Таким образом, у пациентов с АКР со стадией I–II (ENSAT), общая выживаемость не зависела от хирургической тактики адреналэктомии, при этом отмечалось снижение выживаемости до 50% через 16–19 месяцев.

При изучении безрецидивной выживаемости у пациентов с АКР в качестве конечных точек рассматривались: летальный исход и развитие местного рецидива. Медиана ожидаемого времени наступления местного рецидива составила в изучаемой группе 10,5 месяцев, а в группе контроля – 11 месяцев. Несмотря на то, что в подгруппах с лапароскопическими по сравнению с робот-ассистированными вмешательствами имелась тенденция к укорочению медианы ожидаемого времени наступления местного рецидива (10 и 17 месяцев), статистически значимых различий ($p>0,05$) выявить не удалось.

Динамика безрецидивной выживаемости, в различные моменты времени, в послеоперационном периоде у пациентов изучаемой группы и группы контроля была сопоставима. Результаты проведения log-rank теста указывали на сходное динамическое изменение показателя ($p=0,38$).

В трех подгруппах выраженные различия безрецидивной выживаемости складывались через 14 месяцев после операции: при лапароскопических вмешательствах показатель составил 32,9%, при открытых операциях был 35,6%, а при робот-ассистированных операциях был практически в 2 раза выше – 69,2%. Через 24 месяца различия были также выраженными: при лапароскопических вмешательствах данный показатель составил 9,9%, при открытых операциях был 14,8%, а при робот-ассистированных операциях находился на уровне 42,5%.

Нами проведено попарное сравнение динамики безрецидивной выживаемости между подгруппами: при лапароскопических вмешательствах и робот-ассистированных операциях выявлено статистически значимое различие ($p=0,04$) (рисунок 9). Различие безрецидивной выживаемости между группой контроля и подгруппой робот-ассистированных операций было крайне близко к достоверному ($p=0,056$) (рисунок 10).

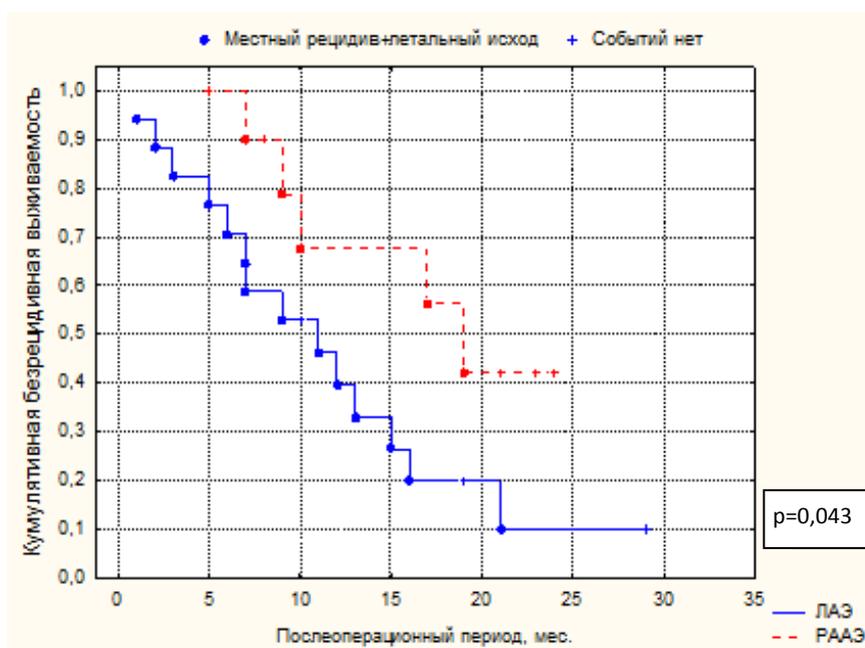


Рисунок 9 – Динамика безрецидивной выживаемости в различные этапы послеоперационного периода у пациентов с АКР, в зависимости от хирургической тактики адреналэктомии. ЛАЭ – лапароскопическая, PAAЭ – робот-ассистированная адреналэктомия

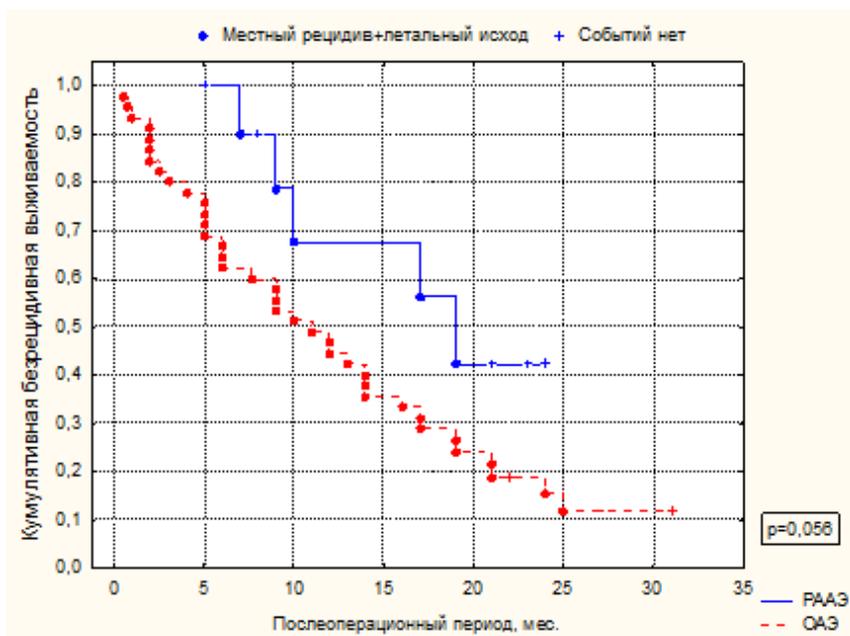


Рисунок 10 – Динамика безрецидивной выживаемости в различные этапы послеоперационного периода у пациентов с АКР, в зависимости от хирургической тактики адреналэктомии. PAAЭ – робот-ассистированная, OАЭ – открытая адреналэктомия

Как при первом, так и при втором попарном сравнении безрецидивная выживаемость в подгруппе робот-ассистированных операций была выше, следовательно, местные рецидивы наблюдались реже. Таким образом выявлено, что при робот-ассистированных операциях складывалась наиболее благоприятная ситуация с удлинением времени диагностики местных рецидивов после операции и снижением частоты их развития.

Таким образом, можно заключить, что у пациентов с АКР I–II стадии (ENSAT), при хирургическом лечении с использованием лапароскопической, роботической техники и при открытых оперативных вмешательствах получены сходные характеристики течения послеоперационного этапа за исключением длительности периода госпитализации. Частота госпитальных осложнений, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, развитие диссеминации опухолевого процесса не имело статистически значимых различий в изучаемых группах. Однако, при учете типа видеоэндоскопического лечения – лапароскопического либо робот- ассистированных операций, было установлено, что при использовании роботической системы отмечалось повышение безрецидивной выживаемости, сокращение периода госпитализации. Повышение безрецидивной выживаемости после робот-ассистированных операций возможно объяснить прецизионностью оперативной техники, обусловленной конструктивными особенностями роботических инструментов, высокоточной диссекцией лимфатических узлов во время операции с использованием системы FireFly, а сокращение периода госпитализации обуславливалась низкой травматичностью воздействия на ткани.

Подводя итог проведенному диссертационному исследованию, посвященному актуальной проблеме современной онкологии – хирургическому лечению рака коры надпочечника (АКР), необходимо отметить, что на первый план в улучшении результатов хирургического лечения АКР, выходит ранняя диагностика пациентов со злокачественными новообразованиями при выявлении инциденталом надпочечника. Наиболее современными перспективным методом, позволяющим проводить диагностику и дифференциальную диагностику доброкачественного, злокачественного и метастатического поражения является ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Нами продемонстрирован высокий уровень чувствительности и специфичности при интегральной оценке уровня SUV и КТ-денситометрической плотности, при проведении ПЭТ/КТ, у пациентов с новообразованиями надпочечника. Включение данной опции в диагностические алгоритмы, может позволить нивелировать диспропорцию между количеством диагностируемых инциденталом надпочечника и случаев запущенного АКР, поскольку стадия опухоли имеет прямую корреляционную взаимосвязь с результатами оперативного вмешательства.

Необходимо также отметить, что хирургическое лечение аденокортикального рака с использованием роботической системы является наиболее современным, высокоэффективным методом и обладает рядом преимуществ как перед открытыми, так и лапароскопическими операциями.

При сравнительной оценке результатов лечения, выявлено, что минимально-инвазивные вмешательства при хирургическом лечении пациентов с АКР I–II стадии (ENSAT), с размерами опухоли до 10 см, показывают сопоставимые онкологические результаты с открытыми операциями, и в полной мере позволяют реализовать преимущества минимально-инвазивного хирургического вмешательства, с сокращением госпитального этапа и ускоренной реабилитацией пациентов.

ВЫВОДЫ

1. С целью проведения ранней и дифференциальной диагностики новообразований надпочечника необходимо выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с интегральным определением стандартизированного показателя захвата (SUV) и измерением КТ-плотности (HU) опухоли, при этом интегральная оценка стандартизированного показателя захвата и КТ-плотности новообразования имеет чувствительность метода равную 90% и специфичность 95% в дифференциальной диагностике АКР по уровню $\text{SUV}=3$ и более. По КТ-плотности равной 10 HU и более – чувствительность метода составляет – 80%, специфичность – 90%.

2. Учитывая редкость встречаемости АКР и, как следствие, недостаточный опыт подготовки хирургических бригад для выполнения радикальной адреналэктомии и лимфодиссекции с соблюдением

онкологических принципов необходима стандартизация основных этапов вмешательства с применением роботических технологий, позволяющих сохранить целостность капсулы опухоли, избежав имплантационного метастазирования за счет нивелирования влияния индивидуальных особенностей хирурга.

3. При проведении интраоперационной флюоресцентной диагностики у пациентов с АКР, с использованием системы FireFly интегрированной в роботическую систему DaVinci Si (Intuitive Surgical), во всех случаях получена флуоресценция регионарных лимфатических узлов и лимфатических протоков. При оценке результатов применения данной методики отмечено отсутствие лимфореи в послеоперационном периоде.

4. В подгруппах, в зависимости от хирургической тактики адrenaлэктомии при лапароскопических вмешательствах и робот-ассистированных операциях, различий числа пациентов с летальным исходом (53 и 36%) и диссеминацией опухолевого поражения (17,6 и 18%) выявлено не было. Число местных рецидивов у пациентов после робот-ассистированных операций (45%) было меньше ($p=0,04$), чем при лапароскопических вмешательствах (82%). При этом, медиана периода до появления местного рецидива в двух группах, несмотря на тенденцию к различию в абсолютных цифрах (10 и 17 месяцев) статистически значимо не различалась ($p=0,17$). Робот-ассистированная адrenaлэктомия у пациентов с АКР имеет сопоставимые онкологические результаты с лапароскопическими и «открытыми» операциями, что позволяет использовать данный подход в качестве метода оперативного лечения у пациентов раком коры надпочечников I–II стадии при размере опухоли не более 10 см.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Робот-ассистированная адrenaлэктомия у пациентов с АКР I–II стадии (ENSAT) рекомендуется в качестве «первой линии» хирургического лечения.

2. С целью проведения ранней и дифференциальной диагностики рака коры надпочечников показано выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с интегральным

определением стандартизированного показателя захвата (SUV) и измерением КТ-плотности (HU) опухоли.

3. При выполнении лимфодиссекции при проведении РААЭ необходимо использование индоцианина зеленого (ICG) с применением системы FireFly интегрированной в роботическую систему DaVinci Si..

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Абоян, И.А. Робот-ассистированная адреналэктомия и лимфаденэктомия у пациентов с аденокортикальным раком / И.А. Абоян, К.В. Березин, С.М. Пакус // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №1. – С. 85-88.**

2. **ПЭТ/КТ в ранней и дифференциальной диагностике аденокортикального рака / И.А. Абоян, К.В. Березин, А.В. Хасигов, С.М. Пакус, Е.В. Прилепина, Н.Б. Волконская, В.В Черноусов // Онкоурология. – 2019. – Т. 15, №4. – С. 113-119. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-4-113-119>**

3. **Робот-ассистированная и лапароскопическая адреналэктомия у пациентов с новообразованиями надпочечников / С.М. Пакус, И.А. Абоян, К.В. Березин, А.В. Хасигов, С.В. Грачев, А.Н. Шевченко // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29501> (дата обращения: 04.08.2020).**

4. **Робот-ассистированная и лапароскопическая адреналэктомия у пациентов с новообразованиями надпочечников / И.А. Абоян, С.М. Пакус, С.В. Грачев, Д.И. Пакус, К.В. Березин // Материалы XIV Международного Конгресса Российского общества онкоурологов», 3-4 октября 2019 г. Москва. Онкоурология. 2019. С. 117.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКР	– адренокортикальный рак
ЗНО	– злокачественные новообразования
ПЭТ/КТ	– с 18F-ФДГ – позитронно-эмиссионная томография с 18 фтор-дезоксиглюкозой
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РААЭ	– робот-ассистированная адреналэктомия
ОАЭ	– открытая адреналэктомия
ЛАЭ	– лапароскопическая адреналэктомия
ICG	– индоцианин зеленый
SUV	– стандартизированный показатель накопления
HU	– единицы Хаунсфилда
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
УЗИ	– ультразвуковое исследование