

Практические рекомендации

по применению
Индоциана зеленого (ICG)
на основе зарубежной
клинической
доказательной практики



Практические рекомендации

по применению Индоциана зеленого (ICG) на основе зарубежной клинической доказательной практики

Разработано: ООО «ТераБиоМед»

ГК «Мир-Фарм»



Индоцианин зеленый (Indocyanine green, ICG) является флюоресцирующим агентом, эффективность и безопасность которого в клинической практике подтверждена 70 летним опытом применения в медицине.

Общие характеристики: Индоцианин зеленый (ICG) является первым, хорошо известным и изученным флюоресцирующим агентом. При введении в организм связывается с белками циркулирующей крови. Используется в клинической практике для интраоперационной ангиографии, холангиографии и лимфографии в реальном масштабе времени. Флюоресценция активируется лазером или световым диодом с длиной волны более 800 нм. ICG имеет пик флюоресцентной эмиссии при длине волны 805 нм и с падением до минимума при 835 нм.

Молекулы воды и гемоглобин не абсорбируют волну длиной более 800 нм., поэтому излучение не рассеивается окружающими тканями. Это обеспечивает идеальную возможность визуализации кровеносных сосудов, зон их перфузии и желчевыводящих путей при интраваскулярном введении, а также лимфатических сосудов и их коллекторов (лимфатических узлов) при интерстициальном (внутриканевом) введении ICG.

Индоцианин зеленый применяется в открытой и эндоскопической хирургии.

ICG имеет время полувыведения 3-4 мин, не кумулирует, не метаболизируется и выводится через печень. Короткий период биологического выведения позволяют осуществлять при необходимости частые и многократные инъекции во время операции.

Для флюоресцентной детекции (открытой и эндоскопической) могут применяться real-time камеры различных производителей (Storz, Olympus, Styker и пр.), отвечающие соответствующим техническим параметрам.

Таблица 1. **Варианты разведения и дозировок для введения**

Флакон с ICG	Стандартное разведение	Концентрация ICG в растворе, мг/мл	Разовые дозы раствора для введения, мл (мг)				
			1 мл (2,5 мг)	2 мл (5 мг)	3 мл (7,5 мг)	4 мл (10 мг)	5 мл (12,5 мг)
25 мг индоцианина во флаконе	10 мл воды для инъекций	2,5 мг/мл	1 мл (2,5 мг)	2 мл (5 мг)	3 мл (7,5 мг)	4 мл (10 мг)	5 мл (12,5 мг)

Хранение флакона – в холодильнике (2–8°C).

Таблица 2. Внутривенный способ введения ICG

Вариант хирургии	Эндокринная хирургия	Общая хирургия	Онкохирургия	Нейрохирургия
Объект применения	Паращитовидные железы / Тиреоидэктомия/ Паратиреоидэктомия (пример)	Холангиография / Холецистэктомия (пример)	Надпочечники / Адреналэктомия (пример)	Аденома гипофиза (пример)
Способ введения ICG	Внутривенный	Внутривенный	Внутривенный	Внутривенный
Разовая доза (раствор 10 мл 2.5 мг/мл), минимальная	3	1	3	5
Разовая доза, мл (раствор 10 мл 2,5 мг/мл), максимальная	4	4	6	5
Пик накопления после введения ICG, мин	3 мин ± 15 сек	3–6 часов	5 мин	50-57 сек
Максимальное время визуализации после введения ICG, мин	6 мин	24 часа	20 мин	1 мин
Оптимальное время введение до начала операции, мин	Не применимо	2 часа	Не применимо	Не применимо
Оптимальное время введение до начала визуализации, мин	2 мин	3 часа	3 мин	22 сек (сначала визуализируются ВСА, затем норм ткань, гипофиза, затем опухоль)
Минимальное время введения до начала визуализации, мин	15 сек	1 час	30 сек	50 сек

Таблица 3. Интерстициальный (внутриканевой) способ введения ICG для визуализации сторожевых лимфатических узлов (доказательный международный опыт)

Объект применения	Рак эндометрия	Рак шейки матки	Рак яичников
Способ введения	интерстициальный	интерстициальный	интерстициальный (подбрюшинно)
Особенности введения	В шейку матки в 4 точках (12, 3, 6, 9 часов) на глубину 10 мм и 2 мм. Игла 21–22G. Опционально только в 2 точках – 3 и 9 часов	В шейку матки перитуморально в 4 точках (12, 3, 6, 9 часов) на глубину 10 мм и 2 мм. Игла 21–22G. Опционально только в 2 точках – 3 и 9 часов	Подбрюшинно в собственную и воронко-тазовые связки яичника. После введения брюшина в зоне инъекции коагулируется, чтобы избежать вытекания препарата. Игла 27G
Разовая доза, мл (раствор 10 мл 2.5 мг/мл), минимальная	1	1	0,1 (по 0,5 мл подбрюшинно в воронко-тазовую связку и собственную связки яичника на стороне поражения)
Разовая доза макс, мл (раствор 10 мл 2,5 мг/мл), максимальная	2 (в случае ипси- или билатеральной реинъекции при отсутствии визуализации через 10 минут наблюдения)	2 (в случае ипси- или билатеральной реинъекции при отсутствии визуализации через 10 минут наблюдения)	0,2 – 1
Важные технические моменты			
Пик накопления после введения ICG, мин	15 мин (нет данных)	15 мин (нет данных)	10 мин (нет данных)
Минимальное время визуализации после введения ICG, мин	10 мин	10 минут	5 мин
Оптимальное время визуализации после введения ICG, мин	10–15 мин	10–15 мин	10 мин
Максимальное время визуализации после введения ICG, мин	30 мин	30 мин	30 мин
Оптимальное время введение до начала операции, мин	Стандарта нет. после лапароцентеза, установки троакаров (чтобы иметь возможность сделать ревизию, убедиться в отсутствии распространенного процесса, выполнить адгезиолизис)	После лапароцентеза, установки троакаров (чтобы иметь возможность сделать ревизию, убедиться в отсутствии распространенного процесса, выполнить адгезиолизис)	После лапароцентеза, установки троакаров (чтобы иметь возможность сделать ревизию, убедиться в отсутствии распространенного процесса, выполнить адгезиолизис)

Рак вульвы	Рак молочной железы	Рак предстательной железы	Рак толстой кишки
Интерстициальный (внутрикожный на глубину 1-2мм)	Интерстициальный	Интерстициальный	Интерстициальный субсерозный
Перитуморально. Разведение до 1,25. Игла 27g. По 1 мл в четырёх точках (12,3,6,9 часов условного циферблата)	Периареолярно подкожно тонкой иглой Перитуморально тонкой иглой	Спинальной иглой 27G	4 инъекции по 0,5–1 мл паратуморозно субсерозно у проксимального, дистального полюсов опухоли, а также у полюсов, обращенных к серозной оболочке и мезоколической фасции
	1	0,4	2
	2	1	4
	Требуется промассировать молочную железу в течение 5 мин после введения ICG	Через 10 мин полное распределение в простате	Введение паратуморозное – не в опухоль. Если раствор попадает в свободную брюшную полость, интерпретация результата становится невозможна
40 мин	22,4	30 мин	30 мин
30 мин	18	20 мин	30 мин
30–40 мин	30	30 мин	30 мин
50 мин	41,5	1 час	Нет данных
за 30 мин	После премедикации	Не применимо (вводится интраоперационное)	На этапе ревизии до начала мобилизации

Таблица 4. Внутривенный способ введения ICG для визуализации кровоснабжения анастомозов и лоскутов - при реконструктивно-пластической хирургии (международный опыт)

Объект применения	Анастомоз кишечника	Пластические операции на молочной железе	Реконструктивно-пластические операции в области головы и шеи
Способ введения	Внутривенный	Внутривенный	Внутривенный
Особенности введения	Болусно	Болусно	Болусно
Разовая доза мин, мл (раствор 10 мл 2.5 мг/мл), минимальная	5	3	3
Разовая доза мин, мл (раствор 10 мл 2.5 мг/мл), максимальная	10	10	5
Пик накопления после введения ICG, мин	2	1	1
Минимальное время визуализации после введения ICG, мин	10	5	5
Оптимальное время визуализации после введения ICG, мин	3	1	1
Максимальное время визуализации после введения ICG, мин	10	5	5
Оптимальное время введение до начала операции, мин	Интраоперационно	Интраоперационно	Интраоперационно

Накопление собственного доказательного опыта позволит изучить новые области применения ICG и усовершенствовать методики применения в рамках доказательных многоцентровых исследований. Для этого ГК Мир-Фарм (www.mirpharm.ru) в партнерстве с Ассоциацией развития тераностики (www.theranostics.pro) разработана **программа гуманитарного доказательного применения ICG (CEA-ICG Compassionate Evidence-based Application Project)**, открытая для участия медицинских центров. С условиями участия в проекте гуманитарного применения ICG можно ознакомиться, обратившись в ГК Мир-Фарм.

Перечень основных литературных источников:

1. Ahn, H. min, Son, G. M., Lee, I. Y., Shin, D. H., Kim, T. K., Park, S. B., & Kim, H. W. (2022). Optimal ICG dosage of preoperative colonoscopic tattooing for fluorescence-guided laparoscopic colorectal surgery. *Surgical Endoscopy*, 36(2), 1152–1163. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08382-5>
2. Akbulut, S., Erten, O., Gokceimam, M., Kim, Y. S., Krishnamurthy, V., Heiden, K., Jin, J., Siperstein, A., & Berber, E. (2021). Intraoperative near-infrared imaging of parathyroid glands: A comparison of first- and second-generation technologies. *Journal of Surgical Oncology*, 123(4), 866–871. <https://doi.org/10.1002/jso.26336>
3. Arora, E., Bhandarwar, A., Wagh, A., Gandhi, S., Patel, C., Gupta, S., Talwar, G., Agarwal, J., Rathore, J., & Chatnalkar, S. (2018). Role of indo-cyanine green (ICG) fluorescence in laparoscopic adrenalectomy: a retrospective review of 55 Cases. *Surgical Endoscopy*, 32(11), 4649–4657. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6309-7>
4. Baiocchi, G. L., Gheza, F., Molfino, S., Arru, L., Vaira, M., & Giacomuzzi, S. (2020). Indocyanine green fluorescence-guided intraoperative detection of peritoneal carcinomatosis: systematic review. In *BMC Surgery* (Vol. 20, Issue 1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00821-9>
5. Barbieri, D., Indelicato, P., Vinciguerra, A., di Marco, F., Formenti, A. M., Trimarchi, M., & Bussi, M. (2021). Autofluorescence and Indocyanine Green in Thyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Laryngoscope* (Vol. 131, Issue 7, pp. 1683–1692). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/lary.29297>
6. Benmiloud, F., Godiris-Petit, G., Gras, R., Gillot, J. C., Turrin, N., Penaranda, G., Noullet, S., Chéreau, N., Gaudart, J., Chiche, L., & Rebaudet, S. (2020). Association of Autofluorescence-Based Detection of the Parathyroid Glands during Total Thyroidectomy with Postoperative Hypocalcemia Risk: Results of the PARAFLUO Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, 155(2), 106–112. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.4613>
7. Chand M, Keller DS, Joshi HM et al. Feasibility of fluorescence lymph node imaging in colon cancer: FLICC. *Tech Coloproctol* 2018; 22: 271-277.
8. Chang, S. W., Donoho, D. A., & Zada, G. (2019). Use of optical fluorescence agents during surgery for pituitary adenomas: current state of the field. In *Journal of Neuro-Oncology* (Vol. 141, Issue 3, pp. 585–593). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03062-2>
9. Choi, H. S., & Kim, H. K. (2020). Multispectral image-guided surgery in patients. In *Nature Biomedical Engineering* (Vol. 4, Issue 3, pp. 245–246). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41551-020-0536-7>
10. DeLong, J. C., Ward, E. P., Lwin, T. M., Brumund, K. T., Kelly, K. J., Horgan, S., & Bouvet, M. (2018). Indocyanine green fluorescence-guided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery (United States)*, 163(2), 388–392. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.08.018>
11. Derks, Y. H. W., Löwik, D. W. P. M., Sedelaar, J. P. M., Gotthardt, M., Boerman, O. C., Rijpkema, M., Lütje, S., & Heskamp, S. (2019). PSMA-targeting agents for radio- And fluorescence-guided prostate cancer surgery. In *Theranostics* (Vol. 9, Issue 23, pp. 6824–6839). Ivyspring International Publisher. <https://doi.org/10.7150/thno.36739>
12. Dip, Fernando MD; Boni, Luigi MD; Bouvet, Michael MD; Carus, Thomas MD; Diana, Michele MD; Falco, Jorge MD; Gurtner, Geoffrey C. MD; Ishizawa, Takeaki MD, PhD; Kokudo, Norihiro MD, PhD; Lo Menzo, Emanuele MD; Low, Philip S. PhD; Masia, Jaume MD; Muehrcke, Derek MD; Papay, Francis A. MD; Pulitano, Carlo MD, PhD; Schneider-Koraith, Sylke MD; Sherwinter, Danny MD; Spinoglio, Giuseppe MD; Stassen, Laurents MD, PhD; Urano, Yasuteru PhD; Vahrmeijer, Alexander MD; Vibert, Eric MD, PhD; Warram, Jason MD; Wexner, Steven D. MD, PhD (Hon); White, Kevin MD, PhD; Rosenthal, Raul J. MD Consensus Conference Statement on the General Use of Near-infrared Fluorescence Imaging and

13. Egloff-Juras, C., Bezdetnaya, L., Dolivet, G., & Lassalle, H. P. (2019). NIR fluorescence-guided tumor surgery: New strategies for the use of indocyanine green. In *International Journal of Nanomedicine* (Vol. 14, pp. 7823–7838). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJN.S207486>
14. Grischke, E. M., Röhm, C., Hahn, M., Helms, G., Brucker, S., & Wallwiener, D. (2015). ICG Fluorescence Technique for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Results of a Prospective Open-label Clinical Trial. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 75(9), 935–940. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1557905>
15. Heeman, W., Vonk, J., Ntziachristos, V., Pogue, B., Dierckx, R. A., Kruijff, S., & van Dam, G. M. (2022). A guideline for clinicians performing clinical studies with fluorescence imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, [jnumed.121.262975](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262975). <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262975>
16. Lazzara, S., Barbera, A., Zanghi, G. N., Freni, F., Pagano, G., Cogliandolo, A., Makay, O., & Dionigi, G. (2018). Prevention, Identification and Management of Postoperative Hypoparathyroidism. *Journal of Endocrine Surgery*, 18(2), 121. <https://doi.org/10.16956/jes.2018.18.2.121>
17. Mieog, J. S. D., Achterberg, F. B., Zlitni, A., Hutteman, M., Burggraaf, J., Swijnenburg, R. J., Gioux, S., & Vahrmeijer, A. L. (2022). Fundamentals and developments in fluorescence-guided cancer surgery. In *Nature Reviews Clinical Oncology* (Vol. 19, Issue 1, pp. 9–22). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00548-3>
18. Moore, E. C., & Berber, E. (2019). Fluorescence techniques in adrenal surgery. In *Gland Surgery* (Vol. 8, pp. S22–S27). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.03.01>
19. Priyanka, S., Sam, S. T., Rebekah, G., Sen, S., Thomas, V., Wankhar, S., Cherian, A. J., Abraham, D. T., & Paul, M. J. (2022). The utility of indocyanine green (ICG) for the identification and assessment of viability of the parathyroid glands during thyroidectomy. *Updates in Surgery*, 74(1), 97–105. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01202-4>
20. Ribero, D., Mento, F., Segal, V., Conte, D. lo, Mellano, A., & Spinoglio, G. (2022). ICG-Guided Lymphadenectomy during Surgery for Colon and Rectal Cancer—Interim Analysis of the GREENLIGHT Trial. *Biomedicines*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030541>
21. Stoffels, I., Leyh, J., Pöppel, T., Schadendorf, D., & Klode, J. (2015). Evaluation of a radioactive and fluorescent hybrid tracer for sentinel lymph node biopsy in head and neck malignancies: prospective randomized clinical trial to compare ICG-99mTc-nanocolloid hybrid tracer versus 99mTc-nanocolloid. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(11), 1631–1638. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3093-7>
22. Takahashi, T., Yamazaki, K., Ota, H., Shodo, R., Ueki, Y., & Horii, A. (2020). Near-Infrared Fluorescence Imaging in the Identification of Parathyroid Glands in Thyroidectomy. *Laryngoscope*. <https://doi.org/10.1002/lary.29163>
23. Tang G, Du D, Tao J and Wei Z (2022) Effect of Indocyanine Green Fluorescence Angiography on Anastomotic Leakage in Patients Undergoing Colorectal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Propensity-Score-Matched Studies. *Front. Surg.* 9:815753. doi: 10.3389/fsurg.2022.815753
24. Toh, U., Iwakuma, N., Mishima, M., Okabe, M., Nakagawa, S., & Akagi, Y. (2015). Navigation surgery for intraoperative sentinel lymph node detection using Indocyanine green (ICG) fluorescence real-time imaging in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 153(2), 337–344. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3542-9>
25. van Manen, L., Handgraaf, H. J. M., Diana, M., Dijkstra, J., Ishizawa, T., Vahrmeijer, A. L., & Mieog, J. S. D. (2018). A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. In *Journal of Surgical Oncology* (Vol. 118, Issue 2, pp. 283–300). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jso.25105>

26. Wang, X., Teh, C. S. C., Ishizawa, T., Aoki, T., Cavallucci, D., Lee, S. Y., Panganiban, K. M., Perini, M. v., Shah, S. R., Wang, H., Xu, Y., Suh, K. S., & Kokudo, N. (2021). Consensus Guidelines for the Use of Fluorescence Imaging in Hepatobiliary Surgery. *Annals of Surgery*, 274(1), 97–106. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004718>
27. Wang, Y., Xie, D., Wang, Z., Zhang, X., Zhang, Q., Wang, Y., Newton, A. D., Singhal, S., Cai, H., Wang, Y., Lu, Q., Hu, Q., & Wang, Z. (2019). Kinetics of indocyanine green: Optimizing tumor to normal tissue fluorescence in image-guided oral cancer surgery applications. *Head and Neck*, 41(4), 1032–1038. <https://doi.org/10.1002/hed.25541>
28. Wiseman, S. M., Saleh, N., Tootooni, A., Eshraghi, P., Jama, R., & Saleh, S. (2021). Parathyroid identification during thyroid and parathyroid operations: A pilot study evaluating a novel low cost autofluorescence based device. *American Journal of Surgery*, 221(6), 1150–1158. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.03.005>
29. Zapardiel, I., Alvarez, J., Barahona, M., Barri, P., Boldo, A., Bresco, P., Gasca, I., Jaunarena, I., Kucukmetin, A., Mancebo, G., Otero, B., Roldan, F., Rovira, R., Suarez, E., Tejerizo, A., Torrent, A., & Gorostidi, M. (2021). Utility of Intraoperative Fluorescence Imaging in Gynecologic Surgery: Systematic Review and Consensus Statement. *Annals of Surgical Oncology*, 28(6), 3266–3278. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09222-x>