
ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

С.А. Аминов

Торакальное хирургическое отделение № 1
Ивановский областной онкологический диспансер
ул. Любимова, 5, Иваново, Россия, 153040

М.Л. Гельфонд

Кафедра онкологии СПб МАПО
ФГУ «Научно-исследовательский институт онкологии
имени Н.Н. Петрова Росмедтехнологий»
ул. Ленинградская, 68, Песочный-2, Санкт-Петербург, Россия, 197758

В статье обосновано применение интраоперационной фотодинамической терапии в ходе оперативного вмешательства при немелкоклеточном раке легкого. Рассмотрены вопросы расчета дозы световой энергии для фотоинактивации злокачественных клеток в плевральной полости.

Ключевые слова: рак легкого, фотодинамическая терапия.

Эффективность хирургического лечения рака легкого, несмотря на соблюдение всех принципов абластики и антиблаستيки, остается неудовлетворительной вследствие развития рецидива в культе бронха, метастазов в регионарных лимфатических узлах и роста имплантированных опухолевых клеток у 51,2% оперированных больных [1, 4]. Поэтому для достижения принципов онкологического радикализма во время операций и улучшения отдаленных результатов лечения при раке легкого необходимо совершенствование и повышение эффективности интраоперационного применения антибластических методик [6].

Наиболее перспективным направлением в лечении больных раком легкого является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая может применяться в комбинации с классическими методами [3, 8, 9]. В настоящее время наиболее оптимальным фотосенсибилизатором является Фотодитазин, который показал высокую эффективность в лечении злокачественных новообразований [2, 5]. Хотя ФДТ используется в клинической онкологии более 40 лет, перспективы интраоперационной ФДТ при раке легкого все еще находятся в стадии изучения [7, 8, 10].

Целью работы явилось обоснование применения интраоперационной фотодинамической терапии препаратом «Фотодитазин» при раке легкого.

Материалы и методы. В исследование включено 84 больных, которым выполнялось радикальное оперативное вмешательство по поводу немелкоклеточного рака легкого. Во время операции, после завершения резекции легкого и лимфодиссекции, проводилось взятие мазков из зоны лимфодиссекции и смывов с плевры для цитологического исследования на предмет обнаружения злокачественных клеток. Кроме этого, у всех пациентов измерялся спектр нормированной флуоресценции (F_N) «Фотодитазина» в опухоли, во внутригрудных лимфатических узлах, в плевральной жидкости и плевре, а также в зоне лимфодиссекции с помощью аппарата «Спектр-Кластер».

Фотодитазин вводили внутривенно капельно в дозе 0,8—1,0 мг/кг массы тела, за 2 часа до проведения фотодинамической терапии.

Для определения оптимальной световой дозы, требующейся для активации фотосенсибилизатора, проведен эксперимент *in vitro* на культурах злокачественных клеток немелкоклеточного рака легкого, полученных у пациентов в ходе оперативного вмешательства. Ткань, взятая из пораженного метастазом лимфатического узла, подвергалась световому воздействию торцевым световодом аппарата «Аткус-2», с последующим гистологическим исследованием для оценки фототоксического эффекта. Эксперимент проводился на 10 клеточных культурах для каждой дозы световой энергии.

При анализе данных нормированной флуоресценции F_N выявлено, что злокачественные новообразования легких накапливают препарат в значительно больших концентрациях, чем здоровая ткань (рис. 1).

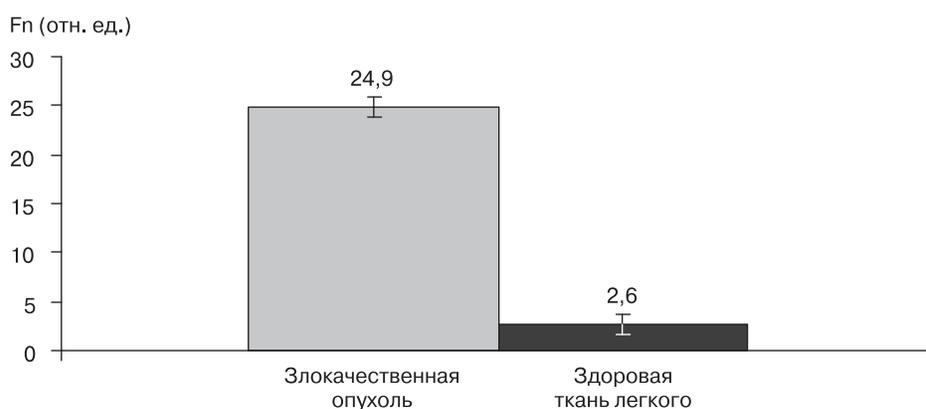


Рис. 1. Нормированная флуоресценция (F_N) «Фотодитазина» злокачественной опухоли и здоровой ткани легкого

При изучении избирательного накопления фотодитазина во внутригрудных лимфатических узлах показано, что наличию или отсутствию метастатического поражения лимфоидной ткани соответствует конкретный спектр нормированной флуоресценции (рис. 2).

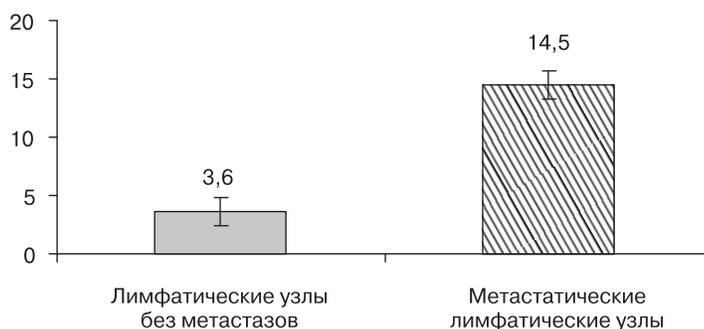


Рис. 2. Нормированная флуоресценция (F_N) интактной и пораженной метастазами лимфоидной ткани

При изучении нормированной флуоресценции плевры и плевральной жидкости во время операции получены следующие данные (табл. 1).

Нормированная флуоресценция (F_N) плевральной жидкости и плевры при раке легкого

Объект исследования	Уровень флуоресценции(F_N) плевральной жидкости в зависимости от размеров опухоли (критерий T) в легком		
	T1	T2	T3
Плевральная жидкость	$2,1 \pm 0,1$	$5,4 \pm 1,3$	$7,9 \pm 1,0$
Висцеральная плевра	$1,8 \pm 0,3$	$12,3 \pm 2,8$	$13,4 \pm 3,1$
Париетальная плевра	$1,9 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,9$	$12,1 \pm 2,7$
Интактная плевра	$1,5 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,3$	$3,4 \pm 1,2$

Из таблицы следует, что максимальная величина флуоресценции фотодитазина регистрируется в плевральной жидкости и плевре у больных раком легкого с характеристиками первичной опухоли как T2 и T3. При этом висцеральная плевра в проекции злокачественной опухоли накапливает фотодитазин в 4—12 раз больше, чем участки интактной плевры.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков с поверхности висцеральной и париетальной плевры в зонах оптического зондирования и в плевральной жидкости выявлены злокачественные клетки в висцеральной плевре у пациентов с T2-3 и на поверхности париетальной плевры в области контакта с опухолью при новообразовании T3.

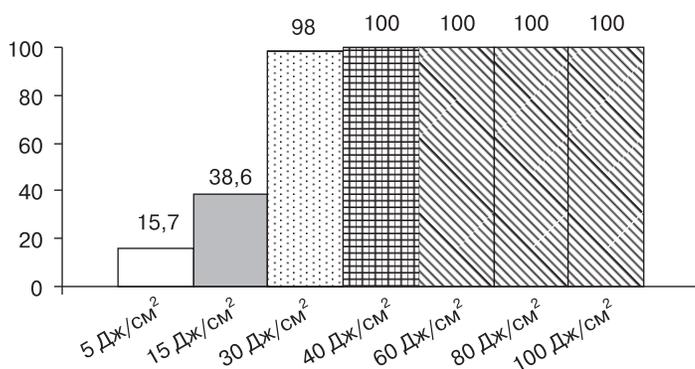


Рис. 3. Эффективность фотодинамической терапии в эксперименте на культуре клеток рака легкого в зависимости от дозы световой энергии

Экспериментальные данные, по определению дозы светового воздействия показали, что оптимальной световой дозой для активации каскада фотохимических реакций является плотность энергии 40 Дж/см² (рис. 3). Эта доза позволяет уничтожить все злокачественные клетки, находящиеся в зоне светового воздействия на фоне введенного «Фотодитазина». Большие дозы света обладают подобной эффективностью, но приводят к повреждению нормальных клеток.

Полученные результаты показывают, что максимальная интенсивность экзогенной флуоресценции фотодитазина, а следовательно, и его концентрация в тканях, регистрируется не только в паренхиме злокачественной опухоли и метастатических лимфатических узлах, но и в висцеральной и париетальной плевре (при характеристике первичной опухоли T2 и T3). Это накопление фотосенсибилизатора обусловлено цитологически доказанным присутствием в этих тканях опухо-

левых клеток. Оптимальной световой дозой является 40 Дж/см², которая позволяет достичь максимальной фотохимической циторедукции, что может улучшить отдаленные результаты лечения местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бисенков Л.Н., Гришаков С.В., Шалаев С.А. Хирургия рака легкого в далеко зашедших стадиях заболевания. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 384 с.
- [2] Бурмистрова Н.В., Каплан М.А., Бродский Р.А. и соавт. Сравнительная оценка эффективности фотосенсибилизаторов («Фотогем», «Фотосенс», «Фотодитазин») для фотодинамической терапии в экспериментальных условиях // Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». — М., 2005. — С. 59.
- [3] Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Васильев Д.В., Стуков А.Н. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал. — 2003. — Т. 2. — № 4. — С. 67—71.
- [4] Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // Сборник «Новое в терапии рака легкого». — М., 2003.
- [5] Соколов В.В., Странадко Е.Ф., Жаркова Н.Н., Якубовская Р.И. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных локализаций с препаратами Фотогем и Фотосенс (результаты 3-х летних наблюдений) // Вопросы онкологии. — 1995. — Т. 41. — N 2. — С. 134—138.
- [6] Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. — 600 с.
- [7] Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R. et al. Photosensitizers in clinical PDT // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. — 2004. — N 1. — P. 27—42.
- [8] Lam S. Photodynamic therapy of lung cancer // Semin Oncol. — 1994. — N 21 — P. 15—19.
- [9] Pearson F.G. Current status of surgical resection for lung cancer // Chest. — 1994. — N 106. — P. 337—339.
- [10] Usuda J., Kato H., Okunaka T. et al. Photodynamic Therapy (PDT) for Lung Cancers // Journal of Thoracic Oncology. — 2006. — V. 1. — N 5. — P. 489—493.

POSSIBILITY INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT OF NON-SMOLL LUNG CANCER

S.A. Aminodov

Ivanovo regional oncology center
Lubimova str., 5, Ivanovo, Russia, 153040

M.L. Gelfond

Chair of oncology
N.N. Petrov Institute of Oncology
Pesochniy, Leningradskaya str., 68, St. Petersburg, Russia, 197758

This work is devoted possibilities to use the intraoperative photodynamic therapy in treatment of non-small lung cancer. Studied the problem of calculate light-doses necessary for inactivation tumor-cells in pleural cavities.

Key words: photodynamic therapy, lung cancer.