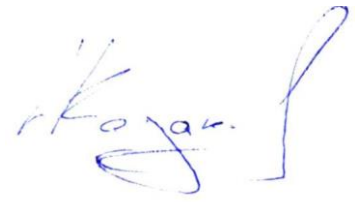


На правах рукописи



Кзаков Никита Владимирович

**ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
ЦЕНТРАЛЬНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО**

14.01.12 - онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Санкт-Петербург - 2021

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии с клиникой, НИИ хирургии и неотложной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Акопов Андрей Леонидович

Официальные оппоненты:

Арсеньев Андрей Иванович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пикин Олег Валентинович - доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.116.01 в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70 и на сайте Центра: <https://rrcrst.ru/dissertacionnyj-sovet/dissertacionnyie-issledovaniya/>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Генералов Михаил Игоревич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Ежегодно в России от рака легкого погибает около 50 000 человек, смертность в мире приближается к полутора миллионам. Самой часто гистологической формой является немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), на его долю приходится около 80% всех вновь диагностируемых злокачественных опухолей легкого [Мерабишвили В.М. и др., 2012, 2019; Torre L.A. et al., 2016]. Около 70% больных на момент постановки диагноза имеют распространенную стадию болезни, а более чем у трети пациентов рак легкого выявляется только в IV стадии заболевания [Пикин О.В. и др., 2019; Fleishman J.A., 2019], когда радикальное лечение практически невозможно. Кроме того, радикальная операция зачастую невыполнима в связи со снижением функциональных резервов. В таких ситуациях на первый план выходит паллиативное лечение, направленное на улучшение качества жизни неизлечимых пациентов.

Применительно к лечению рака легкого одним из таких подходов считаются эндобронхиальные манипуляции, направленные, в первую очередь, на восстановление и поддержание просвета крупных бронхов и трахеи при их опухолевом поражении [Арсеньев А.И. и др., 2014, 2020; Herth F. et al., 2001; Usuda J. et al., 2010]. В различных клинических ситуациях и в разных центрах с этой целью применяются фотодинамическая терапия (ФДТ) [Телегина Л.В. и др., 2018; Sutedja T.G. et al., 2001; Allison R. et al., 2013]. ФДТ характеризуется целым рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения рака – минимальной инвазивностью, относительной дешевизной, минимальным количеством побочных реакций, возможностью выполнения у больных, находящихся в тяжелом состоянии, высокой эффективностью. Одной из общепризнанных проблем ФДТ является отсутствие индивидуализации при ее проведении: применение всем больным одинакового количества фотосенсибилизатора (ФС), одинакового времени облучения, дозы энергии и т.д. независимо от биологических особенностей, как организма больного, так и конкретной опухоли [Moghissi K. et al., 2018; Almerie M.Q. et al., 2015]. Этим, по-видимому, можно объяснить отсутствие положительного эффекта у части больных. Необходимость персонализации проведения ФДТ связана с разной степенью кровоснабжения опухоли, разной пролиферативной активностью, разной степенью гипоксии [Русанов А.А. и др., 2016; Usuda J. et al., 2007; Weber V. C., et al., 2011].

Степень разработанности темы исследования

В последние десятилетия имели место попытки разработки новых инструментальных систем и новых технологий комплексного персонализированного подхода к эндобронхиальному лечению больных центральным раком легкого, состоящих из выявления, максимально точной локализации и малоинвазивного эндоскопического лечения на основе флуоресцентного контроля. Предложенные технические решения

характеризовались низкой специфичностью и невысокой эффективностью, а также высокими экономическими затратами. Все это определяет необходимость поиска новых путей решения проблемы.

Цель

Разработка методики и изучение результатов эндобронхиальной ФДТ центрального рака легкого путем флуоресцентного контроля его эффективности.

Задачи

- Разработать инструментальный комплекс для проведения ФДТ хлориновыми фотосенсибилизаторами под флуоресцентным контролем.
- Изучить динамику накопления, выведения и распределения фотосенсибилизатора хлоринового ряда в центральных опухолях легких методом флуоресценции.
- Разработать оптимальные параметры проведения процедуры фотодинамической терапии центрального рака легкого.
- Оценить непосредственные и отдаленные результаты фотодинамической терапии. Определить возможности контроля эффективности неоадьювантной фотодинамической терапии рака легкого.
- Оценить эффективность адьювантной фотодинамической терапии культи бронха после R1 резекций.

Научная новизна

Разработана инструментальная система и метод проведения ФДТ под флуоресцентным контролем, позволяющий

- обеспечить индивидуализированный подход к эндобронхиальной ФДТ,
- выделить группу больных, которым проведение ФДТ не показано,
- проводить предоперационное лечение, направленное на повышение радикализма хирургических вмешательств, и оценивать его эффективность.

Особенность предлагаемого метода заключается в тераностическом подходе (тераностика=диагностика+терапия), когда способность фотосенсибилизатора флуоресцировать используется для визуализации границ опухолевого роста, а выгорание флуоресценции при лечебном облучении - для оценки эффективности облучения. И диагностический и лечебный этапы проводятся в рамках одной процедуры. Доказано, что тераностический подход позволяет оптимизировать и индивидуализировать параметры проведения ФДТ.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования направлены на повышение эффективности и устранение недостатков эндобронхиальной фотодинамической терапии центрального рака легкого, таких как отсутствие индивидуализации и не всегда высокая эффективность. С помощью разработанного инструментального комплекса возможно оценить степень накопления фотосенсибилизатора в патологической ткани, уточнить границы зоны облучения, оптимизировать длительность и дозу лечебного воздействия. Проведение ФДТ под

флуоресцентным контролем в неоадьювантном режиме способствует существенному уменьшению распространенности опухолевого роста в бронхиальном дереве, позволяет выполнить радикальную операцию у больных, исходно расцененных как неоперабельные.

Методология и методы исследования.

Объектом исследования явились пациенты разного пола и возраста с центральным немелкоклеточным раком легкого. Предметом исследования был анализ результатов диагностики и лечения 163 больных с НМКРЛ, находящихся на лечении в отделении торакальной онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России за период с 2008-2018 гг.

Предметом исследования были различия в результатах клинических, рентгенологических, эндоскопических методов диагностики и результатах эндоскопического и хирургического лечения НМКРЛ.

При проведении данного исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, использовались современные методы обработки информации и статистического анализа.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты работы внедрены и используются в практической, учебной и научно-исследовательской работе кафедры хирургии госпитальной с клиникой, клинике НИИ Хирургии и неотложной медицины, отделении эндоскопии №1 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту.

Эндобронхиальная флуоресцентная диагностика центрального рака легкого позволяет существенно оптимизировать и индивидуализировать параметры лечебного воздействия при проведении эндобронхиальной фотодинамической терапии. Эндобронхиальная флуоресцентная диагностика позволяет оценить эффективность ФДТ, проводимой в качестве компонента неоадьювантного лечения НМКРЛ.

Эндобронхиальная ФДТ – безопасный и эффективный метод лечения больных НМКРЛ, перенесших R1 резекцию с положительным краем резекции бронха.

Апробация диссертационного материала.

Результаты исследования доложены на 15-м Международном Конгрессе «LaserHelsinki» 2010 г.; Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы фотодинамической терапии и фотодиагностики» Москва, 2013 г.; Новосибирск, 2014 г.; Санкт-Петербург, 2015 г.; Ростов, 2017 г.; Москва, 2019г.; Всероссийской научно-практической конференции «Лекарственная терапия и инструментальные методы в паллиативной медицине», Москва, 2019 г.; Всемирный конгресс по раку легкого, Сан-Франциско 2009, Вена, 2016; Европейская конференция кардиоторакальных

хирургов, Милан, 2014; Европейская конференция по общей торакальной хирургии Бирмингем, 2013; Инсбрук, 2017, Дублин 2019.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, 4 патента на изобретения, в которых изложены основные положения диссертационного исследования. Из них 11 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов научных исследований.

Личный вклад автора.

Участие автора выразилось в определении идеи работы и планировании исследования. Автор лично принимал участие в диагностике и лечении у всех пациентов центральным немелкоклеточным раком легкого, вошедших в материал диссертационного исследования. Самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, осуществлен анализ полученных результатов и статистическая обработка, сформулированы цели и задачи исследования, выводы и положения, выносимые на защиту.

Объем и структура и диссертации.

Диссертация изложена на 109 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 9 таблиц, 21 рисунок. Список литературы включает 184 источника, в том числе 137 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы положен анализ результатов обследования и лечения 163 больных раком легкого в возрасте от 42 до 82 лет (средний возраст 64,5 лет). Мужчин было 122 (54%), женщин – 41 (46%). Все пациенты обследовались и лечились в клинике госпитальной хирургии №1, НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2008 по 2018 годы.

Гистологическими вариантами рака легкого были: плоскоклеточный рак – у 125 пациентов (77 %), аденокарцинома – у 31 (19 %), другой НМКРЛ – у 7 (4 %). Стадия рака легкого: I стадия – 3 больных (2 %), II стадия – 31 больной (19 %), III стадия – 93 больных (57 %), IV стадия – 36 больных (22 %).

Основными критериями для включения в исследование явились: наличие у больного гистологически верифицированного немелкоклеточного рака легкого; наличие опухолевого стеноза дыхательных путей; поражение центральных бронхов или трахеи; невозможность на момент постановки диагноза выполнения радикального хирургического вмешательства; общее состояние больного, позволяющее выполнить видеобронхоскопию и эндобронхиальные вмешательства.

В качестве ФС применялся препарат Радахлорин (производитель «Рада-Фарма», Россия). У всех пациентов ФДТ проводилась путем гибкой

бронхоскопии под седацией (Дексмететомидин 1 мкг/кг массы тела). В качестве средства доставки лазерного излучения применялись световоды с цилиндрическим диффузором длиной 6 мм. Введение фотосенсибилизатора осуществляли в дозе в среднем 1 мг на кг массы тела больного внутривенно капельно в течение 30 минут согласно инструкции. Сеанс эндоскопического низкоинтенсивного лазерного облучения опухоли проводили через два-три часа после начала инфузии сенсибилизатора. Лазерное облучение осуществляли с помощью полупроводникового лазерного аппарата «Лахта-Милон», генерирующего излучение длиной волны 662 ± 1 нм мощностью излучения до 2 Вт. При проведении эндобронхиальной ФДТ по стандартной методике время облучения рассчитывалось по формуле:

$$T = (210 \times L \times R)(W/P),$$

Где T – время в минутах, L – длина диффузора в см, R – расстояние от оси диффузора до поверхности опухоли в см, W – плотность энергии в Дж/см², P – мощность излучения лазера в мВт [Соколов В. В. и др. 2010].

Величина плотности энергии, набираемой 1 см² поверхности опухоли за время облучения, равное 1 минуте, рассчитывалось по формуле:

$$W = 1/L \times P / 200R,$$

Где L – длина диффузора в см, P – мощность излучения лазера в мВт, R – расстояние от оси диффузора до поверхности опухоли в см.

Схема проведения исследования представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. Схема проведения исследования.

Всем неоперабельным и нерезектабельным пациентам наряду с эндобронхиальной ФДТ проводилась полихимиотерапия. Использовались платиносодержащие схемы: цисплатин 75 мг/м^2 /карбоплатин (AUC 6) в 1 день цикла в сочетании с паклитаксел 175 мг/м^2 в 1 день 21 дневного цикла или этопозид 100 мг/м^2 в 1, 2, 3 день 21 дневного цикла или гемцитабин 1250 мг/м^2 в 1, 8 день 21 дневного цикла или пеметрексед 500 мг/м^2 в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла (только при неплоскоклеточном раке). За 24-48 часов перед каждым курсом химиотерапии проводился сеанс эндобронхиальной фотодинамической тераностики. У оперированных больных проводилась

патоморфологическая оценка степени патоморфоза по схеме Г.А. Лавниковой [Лавникова Г.А., 1979].

Статистическая обработка полученных результатов производилась с применением точного теста Фишера, использованием критерия χ^2 , критерия Стюдента при наличии нормального распределения, теста Mann-Whitney при отсутствии такового. Разница значений анализируемых показателей признавалась статистически достоверной при уровне $p < 0,05$. Расчеты выполнялись с использованием статистической программы BMDP MedicalStatistical-Software (LosAngeles, CA).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка инструментальной системы для эндобронхиальной фотодинамической тераностики (ФТ).

В рамках проведенного исследования разработана первая отечественная инструментальная система, предназначенная для реализации технологий фотодинамической тераностики центрального рака легкого. Система представляет собой лазерную видеоэндоскопическую мультимодальную платформу с использованием бронхофиброскопа. Оптические параметры системы оптимизированы для использования фотосенсибилизаторов на основе хлорина еб. Возбуждение видимой флуоресценции производится лазером с длиной волны 405 нм. Для фотодинамического облучения применяется лазер на 662 нм. Наблюдение в отраженном белом свете осуществляется с помощью RGB лазеров. Доставка всех диагностических излучений в осветительный канал эндоскопа производится по одному и тому же моноволокну.

На экране компьютера формируется двухоконная телевизионная картина, в которой кадры, полученные в свете флуоресценции и в отраженном свете, размещаются рядом.



Рисунок 2. Видеоэндоскопическая система для проведения лазерной фотодинамической тераностики

Клинические примеры применения разработанной инструментальной системы представлены на рисунках 3-5. У всех пациентов гистологически подтвержден центральный плоскоклеточный рак легкого.

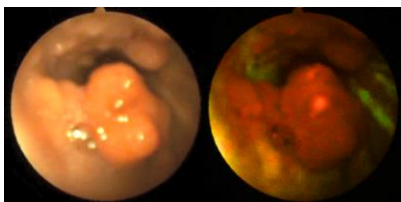


Рисунок 3. Фотографии в отраженном белом свете (слева) и в свете флуоресценции (справа)

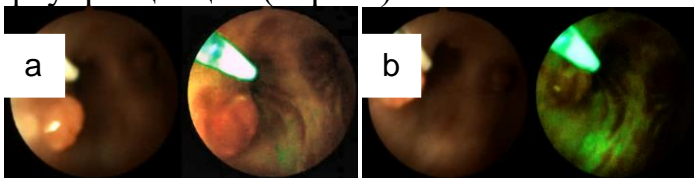


Рисунок 4. Исходно отмечается яркая красная флуоресценция фотосенсибилизатора, накопившегося в опухолевой ткани (рис. 4а).

Через 105 секунд облучения красная компонента флуоресценции полностью отсутствует (рис. 4б).

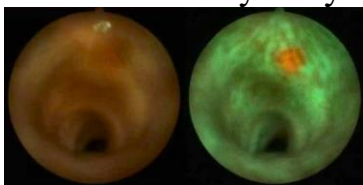


Рисунок 5. Участок яркой флуоресценции слизистой. Результат гистологического исследования биоптата, полученного из зоны флуоресценции – плоскоклеточный рак.

Исследование степени хлориновой флуоресценции плазмы крови и эндобронхиальной опухоли у больных раком легкого.

С целью оценки динамики интенсивности хлориновой флуоресценции в эндобронхиальной опухоли проведен анализ количественных показателей флуоресценции через 3, 24 и 48 часов после начала внутривенного введения раствора Радахлорина. Параллельно, через 3, 12, 24 и 48 часов проводился забор венозной крови больных, определялись концентрация Радахлорина в крови и количественные показатели хлориновой флуоресценции плазмы крови.

В исследование включено 8 больных центральным немелкоклеточным раком легкого IV стадии.

Через 24 часа после начала инфузии концентрация ФС в крови, в среднем, в 7 раз ниже, чем максимальная, у 2 больных концентрация ФС составила около 50% от максимальной, а у остальных 6 пациентов не превышала 10% от максимальной. При этом, через 12 часов после начала инфузии препарата у всех 8 больных концентрация ФС в крови превышала 50% от исходной, причем у 5 пациентов достигала значений 80% от исходной концентрации.

Степень интенсивности флуоресценции полностью коррелировала с концентрацией ФС. Максимальной у всех больных оказалась флуоресценция через 3 часа после начала инфузии, это величина принята за 100%. Через 24 часа флуоресценция плазмы отмечалась у 6 пациентов, однако степень ее была около 30% от исходной у 2 из 8 пациентов, а у остальных – существенно ниже.

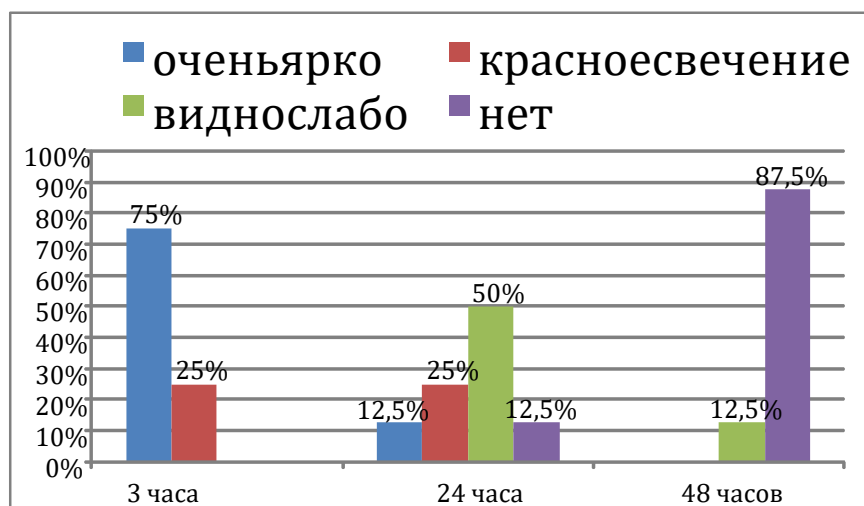


Рисунок 6. Динамика флуоресценции опухоли через 3, 24 и 48 часов после начала инфузии.

Флуоресценция опухоли через 24 часа после начала инфузии ФС была существенно выше, чем в крови. На рисунке 6 представлена динамика флуоресценции опухолевой ткани после накопления ФС.

- Через 3 часа: у 6 (75%) очень яркая флуоресценция, у 2 (25%) красное свечение;

– Через 24 часа: у 1 (12,5%) очень яркая флуоресценция, у 2 (25%) красное свечение, у 4 (50%) слабое свечение и у 1 (12,5%) пациента свечение отсутствовало;

Таким образом, анализ флуоресценции в опухоли в разные сроки после инфузии ФС свидетельствуют, что в течение 12-24 часов концентрация ФС в опухоли может быть достаточной для проведения повторного сеанса эндобронхиальной ФДТ.

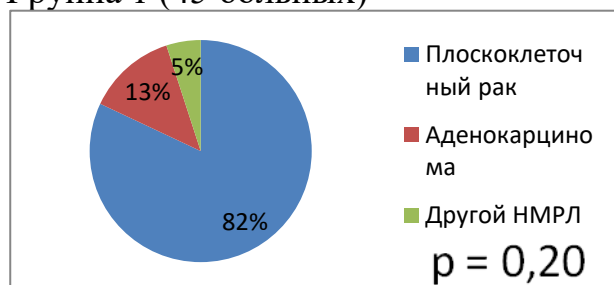
Эндобронхиальная фотодинамическая терапия под флуоресцентным контролем.

Эндобронхиальная ФДТ проводилась 90 неоперабельным (нерезектабельным) больным центрального НМКРЛ II–IV стадий. Пациенты распределены путем рандомизации (смена способа проведения эндобронхиальной ФДТ у каждого пятого пациента) на две группы: 45 больным *исследуемой группы* эндобронхиальная ФДТ проводилась по разработанной методике с флуоресцентным контролем; 45 больным *группы сравнения* эндобронхиальная ФДТ проводилась по стандартной методике – зона стеноза облучалась до достижения плотности энергии 150 Дж/см², что соответствует плотности энергии, указанной в инструкции к фотосенсибилизатору. Характеристика пациентов 1-й и 2-й группы приводится на рисунке 7.

В исследуемой группе спустя 2-3 часа после окончания инфузии фотосенсибилизатора производили бронхоскопию и выявлялись участки, обладающие интенсивной флуоресценцией красного цвета при их освещении светом длиной волны 405нм. Выявленные участки подвергали ФДТ излучением лазера длиной волны 662 нм в импульсно-периодическом режиме. Оценивали уровень интенсивности флуоресцентного свечения в промежутках между

импульсами лазера 662 нм, и при падении интенсивности этого свечения ниже обнаруживаемого глазом уровня приостанавливали облучение участка опухолевой ткани обоими видами излучения. Через 1 минуту возобновляли освещение этого участка опухолевой ткани светом 405нм и при повторном возникновении флуоресцентного свечения красного цвета возобновляли импульсно-периодическое облучение лазером 662 нм, продолжая оценивать уровень интенсивности флуоресцентного свечения. При падении интенсивности флуоресценции ниже регистрируемого глазом уровня прекращали процедуру облучения.

Группа 1 (45 больных)



Группа 2 (45 больных)

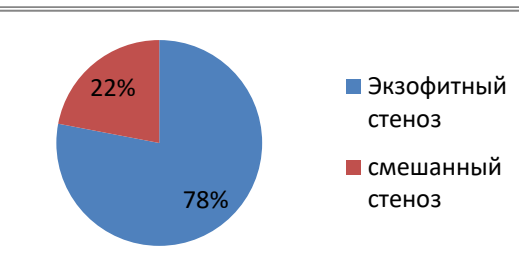
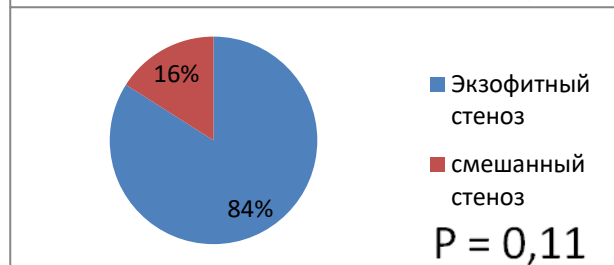
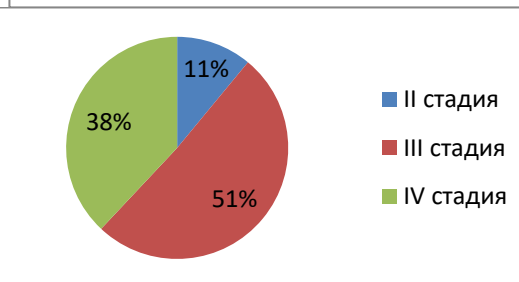
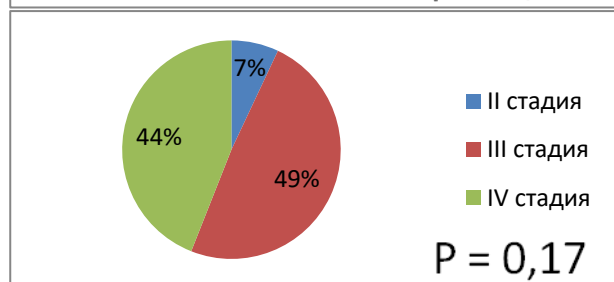
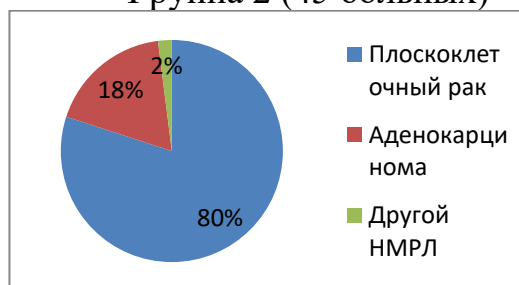


Рисунок 7 – Клиническая характеристика больных

По всем принципиально важным показателям, таким как гистологический вариант НМКРЛ, стадия заболевания, характер роста центральной опухоли (экзофитный, компрессионный, смешанный), проксимальный уровень поражения трахеобронхиального дерева, статус ECOG, группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

У 43 из 45 больных (96%) исследуемой группы имелась яркая флуоресценция в зоне опухолевого стеноза трахеи/bronхов, у 2 (5%) пациентов флуоресценция в зоне стеноза отсутствовала, что могло свидетельствовать об отсутствии накопления в опухолевой ткани ФС в достаточном количестве. У 4 из 45 (9%) больных этой же группы в процессе бронхоскопии и облучения светом 405нм выявлялась флуоресценция участков слизистой, находящихся на отдалении от зоны основного опухолевого поражения, причем заподозрить наличие опухолевого поражения этих флуоресцирующих участков слизистой

при исследовании в белом свете не представлялось возможным. Проводилась биопсия этих флуоресцирующих участков слизистой бронхиального дерева, во всех 4 наблюдениях диагностировано наличие злокачественной опухоли.

Длительность проведения ФДТ представлена в таблице 1.

Таблица 1. Параметры проведения сеанса ФДТ у исследуемых больных.

Параметр	Исследуемая группа	Группа сравнения	Уровень р
Длительность облучения, с	365±65	690±65	0,001
Длительность сеанса ФДТ, с	470±45	690±65	0,002
Суммарная плотность энергии, Дж/см ²	95±20	130±10	0,01

Длительность первого этапа облучения до полного выгорания фотосенсибилизатора (прекращения флуоресценции) составила от 65 секунд до 310 секунд (в среднем, 195±35 секунд). Длительность паузы до восстановления яркости флуоресценции до исходного уровня составляла от 75 до 130 с (в среднем 105±15 с). Длительность повторного облучения – от 50 до 280 с (в среднем, 170±65 с). Плотность энергии за весь период проведения ФДТ составила, в среднем, 95±20 Дж/см², что достоверно ниже, чем в группе сравнения (р=0,01). Средняя длительность сеанса ФДТ у больных исследуемой группы составила 470±45 секунд, а у пациентов группы сравнения – 690±65 с, (р<0,01).

При контрольной бронхоскопии, проводимой через 3 недели после ФДТ, установлено, что в исследуемой группе полный эндобронхиальный регресс достигнут у 8 больных (18%), частичный регресс – у 35 больных (78%), стабилизация – у 1 (2%) больного и прогрессирование – у 1 (2%) больного. Оба пациента, у которых эффект ФДТ отсутствовал, характеризовались отсутствием эффекта флуоресценции, что свидетельствовало о низкой концентрации фотосенсибилизатора в опухолевой ткани. В группе сравнения полный регресс имел место у 6 (13%) пациентов, частичный регресс – у 36 (80%) больных, стабилизация у 2 (5%) больных и прогрессирование – у 1 (2%) больного. Разница в результатах лечения больных двух групп статистически недостоверна (р>0,05).

Эндобронхиальная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия как этап предоперационной подготовки больных центральным раком легкого.

В исследование включено 38 больных. По результатам первичного клинико-инструментального обследования 19 больных расценены как функционально неоперабельные, 19 – как нерезектабельные. У всех нерезектабельных больных имело место поражение опухолевое поражение трахеи.

Во всех 38 наблюдениях выполнена флуоресцентная тераностика до и после неоадьювантного лечения (таблица 2).

Таблица 2. Динамика флуоресцентной картины до и после неоадьювантного лечения.

	До лечения	После лечения
Нет признаков центральной опухоли	0	5 (13%)
Флуоресценция точно соответствует границам опухоли, определяемым в белом свете	5 (13%)	29 (76%)
Флуоресценция вокруг границ опухоли, определяемых в белом свете, в пределах 1-1,5 см	28 (74%)	3 (8%)
Флуоресценция в отдалении от границ опухоли, определяемых в белом свете	5 (13%)	1 (3%)

Динамика флуоресцентной картины после неоадьювантного лечения может свидетельствовать об уменьшении явлений инфильтрации (лимфангита) вокруг первичной опухоли, что и является основной целью неоадьювантного лечения.

В результате проведения неоадьювантного лечения регресса при КТ (RECIST 1.1) удалось достичь у 33 больных (87%), а эндобронхиального регресса – у 34 больных (89%). В оперативном лечении отказано 6 больным (16%) – трем по причине прогрессирования заболевания, и еще трем вследствие отсутствия положительной динамики (все трое расценивались как неоперабельные в аспекте пневмонэктомии).

Резекции легких проведены 30 больным, резектабельность составила 79% от всех больных, включенных в исследование.

По результатам патоморфологического исследования операции расценены как радикальные у 26 (87%) больных, как микроскопически нерадикальные – у 4 (13%) (во всех наблюдениях выявлены комплексы опухолевых клеток в крае резекции бронха). Метастазы в лимфатических узлах отсутствовали у 18 пациентов (60%), поражение узлов уровня N1 имело место у 10 больных (33%), уровня N2 – у 2 больных (4%). У 6 больных (20%) наблюдалась I степень лекарственного патоморфоза, у 9 больных (30%) – II степень, у 12 больных (40%) – III степень, у 3 больных (10%) – IV степень лечебного патоморфоза.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде развились в трех наблюдениях (10%), во всех случаях имели место аритмии. Один пациент погиб на 21 сутки после операции по причине несостоятельности трахеобронхиального анастомоза и развившегося желудочного кровотечения.

Годичная, трехлетняя и пятилетняя выживаемость всех больных, включенных в исследование, составила 89%, 61% и 37%, соответственно; оперированных больных - 95%, 78% и 48%, соответственно.

Фотодинамическая терапия при R1 нерадикальных резекциях по поводу рака легкого.

Под наблюдением находились 17 пациентов НМКРЛ после микроскопически нерадикальных (R1) резекций с наличием комплексов атипичных клеток в крае резекции бронха, у которых оказались доступны отдаленные результаты лечения. Стадия рака легкого: I стадия – 3 больных (18 %), II стадия – 6 больных (35 %), III стадия – 8 больных (47 %). Выполнено 8 пневмонэктомий и 9 лобэктомий. Плановое морфологическое исследование выявило наличие комплексов опухолевых клеток в слизистой по краю резекции бронха в 5 (29 %) наблюдениях (Ca in situ - 2, инвазивный рак - 3), в перибронхиальных тканях – у 5 больных (29 %), в лимфатических сосудах по краю резекции - у 7 больных (41 %). По результатам патоморфологического исследования удаленного препарата степень поражения регионарных лимфатических узлов расценена как N0 у 11 больных (65 %), N1 – у 2 больных (12 %), N2 – у 4 больных (23 %).

Проводился только 1 сеанс эндобронхиальной ФДТ, интервал от момента проведения операции сеанса ФДТ составлял от 9 суток до 30 суток (в среднем, 21 сутки). При проведении бронхоскопии макроскопических опухолевых изменений в области культи бронха не выявлено, ни у одного больного не отмечено наличие участков флуоресценции в области культи бронха. Каких-либо осложнений со стороны культи бронха после ФДТ не отмечено.

В отдаленные сроки после операции наличие рецидива в зоне культи бронха установлено только у 1 больного (6 %) – через 2 года после пневмонэктомии справа. Еще у 3 больных (18 %) отмечено развитие рецидива в легком – 1, в лимфатических узлах – 2; у 4 (24 %) – отдаленных метастазов. 1 год прожили 16 больных (94%), 5 лет - 12 пациентов (71 %).

Существенно хуже оказались отдаленные результаты у больных с наличием опухолевых комплексов в лимфатических сосудах по краю резекции бронха. 5-летняя выживаемость таких больных после операции составила 29 %, а больных с ПКРБ без комплексов опухолевых клеток в лимфатических сосудах – 90 % ($p=0,04$). 5-лет не прожил ни одной с pN2, в то время как среди больных pN0-1 5-летняя выживаемость составила 77 % ($p=0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндоскопическая диагностика и лечение – бурно развивающаяся отрасль клинической медицины. Дальнейший прогресс может быть связан с проведением лечебных процедур под контролем средств, обеспечивающих четкую визуализацию опухолевого очага. В разработанной нами системе эта задача решается путем совместного использования двух оптических методов: флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии. Флуоресцентная визуализация помогает проводить сеанс фотодинамической терапии, способствуя:

- 1) установлению точной локализации очагов опухоли, прицельной биопсии,
- 2) прицельному облучению,
- 3) контролю эффективности облучения по ослаблению флуоресцентного сигнала.

Ранее имели место попытки разработки технологий проведения ФДТ под флуоресцентным контролем (Usuda J. et al., (2010), Maehara S. et al., (2015)), основным недостатком являлось отсутствие влияния результатов флуоресцентной диагностики на длительность и методику проведения фотодинамической терапии. Контроль результата лечения по степени снижения интенсивности флуоресценции в процессе проведения ФДТ позволил существенно уменьшить длительность облучения по сравнению с традиционной методикой (в среднем, с 690 ± 65 секунд до 470 ± 45 секунд, $p=0,002$), а также плотность энергии за весь период проведения ФДТ (со 150 Дж/см² до 95 ± 20 Дж/см²) без потери лечебной эффективности.

В течение последних лет проводились попытки применения эндобронхиальной ФДТ в качестве компонента предоперационного лечения немелкоклеточного рака легкого (Konaka C. et al., 2000; Ross P.J. et al., 2006). Не производилось, однако, флуоресцентного контроля эффективности предоперационного лечения. Во всех 38 наблюдениях во время бронхоскопии отмечено наличие интенсивной флуоресценции опухоли, причем зона флуоресцентного свечения точно соответствовала границам экзофитной части опухоли, определяемым при рутинном исследовании в белом свете, лишь у 5 больных (13%). В 28 наблюдениях (74%) имело место свечение вокруг опухолевого роста, в пределах 1-1,5 см от границ опухоли в белом свете. В результате проведения неоадьювантного лечения зон флуоресценции в отдалении от основного очага не отмечено ни у одного пациента, флуоресценция по периметру выявляемой в белом свете опухоли диагностирована лишь у 3 больных (10%). Резекции легких проведены 30 больным (79%). Флуоресцентный контроль способствовал лучшему знанию границ опухолевого роста и большей радикальности хирургического вмешательства. Годичная, трехлетняя и пятилетняя выживаемость оперированных больных составила 95%, 78% и 48%, соответственно.

ФДТ оказалась эффективным методом лечения больных после R1 нерадикальных резекций с положительным краем резекции бронха. Из 17 больных, подвергнутых сеансу ФДТ на зону культи бронха, рецидив в этой области развился лишь у 1 (6%), при этом не отмечено ни одного осложнения. Отсутствие на сегодняшний день стандартов лечения таких больных (Mehta H.J. et al., 2018; Gunluoglu M.Z. et al. 2018) позволяет рекомендовать эндобронхиальную ФДТ в качестве эффективного метода профилактики развития клинически значимого рецидива культи бронха. Таким образом, проведенное нами исследование позволяет сделать следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная первая отечественная инструментальная система позволяет реализовать проведение эндобронхиальной фотодинамической терапии под флуоресцентным контролем с высоким качеством визуализации. Такой подход может рассматриваться как вариант тераностики.

2. Под флуоресцентным контролем у части больных целесообразно проводить два сеанса эндобронхиальной ФДТ с интервалом не более 24 часов после начала инфузии.

3. Разработанный способ флуоресцентного контроля эффективности ФДТ (фотодинамической тераностики) позволяет оптимизировать и персонализировать методику проведения ФДТ, достоверно уменьшить длительность фотодинамического облучения на 220сек (32%), дозу энергии на 55Дж/см² (36%) при сопоставимой эффективности, а также выделить группу больных с отсутствием флуоресценции опухолевой ткани, которым проведение ФДТ нецелесообразно.

4. Фотодинамическая тераностика играет важную роль как компонент неоадьювантного лечения НМКРЛ, а также для оценки эффективности проводимого лечения и позволила достичь полного и частичного эндобронхиального регресса у 89% пациентов, исходно расцененных как нерезектабельные и неоперабельные, резекции легких произведены 79% больных, радикальные – 72% больных.

5. Применение эндобронхиальной ФДТ в качестве адьювантного лечения у больных НМКРЛ, перенесших R1 резекцию с положительным краем резекции бронха, характеризуется хорошими непосредственными и отдаленными результатами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод флуоресцентного контроля эффективности ФДТ позволяет совместить в рамках одной процедуры и диагностический, и лечебный компоненты, причем параметры лечебного воздействия корректируются в реальном времени в зависимости от получаемой диагностической информации.

2. Эффективность неоадьювантного лечения НМКРЛ может быть оценена путем флуоресцентной диагностики, особенно в аспекте распространения опухоли на проксимальные сегменты трахеобронхиального дерева.

3. Пациентам после хирургического лечения НМКРЛ с наличием комплексов опухолевых клеток в крае резекции бронха показано проведение эндобронхиальной ФДТ культи бронха.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В данной работе разносторонне и широко рассмотрены вопросы, касающиеся эффективности эндоскопической диагностики и лечения центрального рака легкого. Рост числа публикаций по ФДТ, в России и за рубежом, свидетельствует о повышенном интересе и актуальности данной темы. Чрезвычайно актуальной является флуоресцентная диагностика раннего рака в реальном времени, невидимого при рутинном исследовании в белом свете. Важным представляется дальнейшее изучение отдаленных результатов лечения, в том числе качества жизни больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Акопов А.Л. Фотодинамическая терапия при R1-резекциях по поводу рака легкого / А. Л. Акопов, А. А. Русанов, **Н. В. Казаков**, Г. В. Папаян, И. В. Чистяков // Вестник хирургии им.И.И. Грекова.-2019.-№ 1.-С.-21-24

2. Акопов А.Л. Уменьшение объема резекции у больных немелкоклеточным раком лёгкого после неоадьювантной химио- и фотодинамической терапии / Акопов А.Л., Чистяков И.В., Русанов А.А., Уртеннова М.А., Дворецкий С.Ю., **Казаков Н.В.**, Герасин А.В., Горбунков С.Д., Агишев А.С., Ильин А.А., Романихин А.И. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова.-2017.-№5.-С.-38-42.

3. Акопов А.Л. Эндобронхиальная фотодинамическая терапия под флуоресцентным контролем: фотодинамическая тераностика / Акопов А.Л., Русанов А.А., Папаян Г.В., **Казаков Н.В.**, Герасин А.В. // Вестник хирургии.-2016.-№5.-С.26-31.

4. Акопов А.Л. Рандомизированное исследование эффективности предоперационной фотодинамической терапии при исходно нерезектабельном (неоперабельном) немелкоклеточном раке легкого / Акопов А.Л., Русанов А.А., Молодцова В.П., Герасин А.В., **Казаков Н.В.**, Уртеннова М.А., Чистяков И.В // Вестник хирургии им.И.И. Грекова.-2013. № 1.-С.-20-24.

5. Папаян Г.В. Видеоэндоскопическая система для фотодинамической тераностики центрального рака легкого / Папаян Г.В., Акопов А.Л., Гончаров С.Е., Струй А.В., **Казаков Н.В.**, // Оптический журнал.-2019.-№7.-С.-27-34.

6. Русанов А.А. Новый метод реканализация дыхательных путей при опухолевых стенозах: аргонолазерная абляция / А.А. Русанов, **Н.В. Казаков**,

А.В. Герасин, М.Г. Ковалев, А.Л. Акопов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.-2016.-№11.-С.-23-27.

7. Акопов А.Л. Эффективность эндобронхиальной фотодинамической терапии в сочетании с химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого / Акопов А.Л., Русанов А.А., Уртеннова М.А., Черемных А.О., Чистяков И.В., **Казаков Н.В.**, Герасин А.В., Романихин А.И. // Вопросы онкологии.-2017.-№ 6.-С.-882-885.

8. Яблонский П.К. Хирургическое лечение пациента с сочетанием типичного карциноида и активного туберкулёза лёгких / Яблонский П.К., Аветисян А.О., Кудряшов Г.Г., Якушенко Н.С., Блюм Н.М., Тлостанова М.С., Овчинникова Н.В., Русанов А.А., **Казаков Н.В.** // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.-2014.-№2.-С.-77-79.

9. Акопов А.Л. Применение фотодинамической терапии с целью уменьшения объема резекции при немелкоклеточном раке легкого / Акопов А.Л., Русанов А.А., Чистяков И.В., Уртеннова М.А., **Казаков Н.В.**, Герасин А.В., Папаян Г.В. // Вопросы онкологии.-2013.-№ 6.-С.-740-744.

10. Акопов А.Л. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении рака легкого III стадии / Акопов А.Л., Русанов А.А., Молодцова В.П., Чистяков И.В., **Казаков Н.В.**, Уртеннова М.А., Райд М., Папаян Г.В. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.-2013.-№ 3.-С.-17-20.

11. Яицкий Н.А. Трансторакальная игловая биопсия под ультразвуковым наведением при новообразованиях переднего средостения / Яицкий Н.А., Русанов А.А., Агишев А.С., **Казаков Н.В.**, Иванов А.Т., Чуватова Ю.А., Евдокимова Е.С., Акопов А.Л. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.-2013.-№ 3.-С.-024-027.

Патенты

1. Акопов А.Л. Способ лечения центральных стенозирующих злокачественных опухолей трахеи и бронхов / Акопов А.Л., Русанов А.А., **Казаков Н.В.**, Герасин А.В., Уртеннова М.А. Патент на изобретение № 2013110896/14 от 11.03.2013

2. Акопов А.Л. Устройство облучения бронхов пациента при фотодинамической терапии / Акопов А.Л., Архипов В.В., Герасин А.В., Гончаров С.Е., **Казаков Н.В.**, Русанов А.А., Стефанов Ю.А. Патент на изобретение №201 3 I 279781/14 от 18.06.2013

3. Русанов А. А. Способ абляции образований, стенозирующих просвет полых органов / Русанов А. А., Акопов А. Л., Гончаров С.Е., Стефанов Ю.А., **Казаков Н.В.**, Герасин А.В. Патент на изобретение № 2013158796/14 от 27.12.2013

4. Русанов А.А. Способ фотодинамической терапии центрального рака легкого и контроля ее эффективности / Русанов А.А., Папаян Г.В., **Казаков Н.В.**, Герасин А.В., Акопов А. Л. Патент на изобретение № 2015108226/14 от 10.03.2015.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- НМКРЛ – немелкоклеточный рак легкого
ФДТ – фотодинамическая терапия
ФС – фотосенсибилизатор
ФБ – фотодинамическая бронхоскопия
ФТ – фотодинамическая тераностика