

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕОРГАНЫХ ЗАБРЮШИННЫХ ОПУХОЛЯХ

Л.А. Вашакмадзе, Е.В. Филоненко, В.В. Черемисов, В.М. Хомяков

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

Резюме

Представлены результаты лечения 17 пациентов с морфологически подтвержденной резектабельной первичной или рецидивной ретроперитонеальной опухолью с использованием интраоперационной фотодинамической терапии с препаратами фотогом (5 пациентов), радахлорин (7 пациентов) и фотодитазин (5 пациентов). Фотосенсибилизаторы вводили внутривенно: фотогом за 48 ч до операции в дозе 2,5–3,0 мг/кг, радахлорин и фотодитазин – в дозах 0,7 и 0,7–1,0 мг/кг соответственно за 2–3 ч до начала резекционного этапа операции. Облучали ложе опухоли после ее полного удаления в пределах здоровых тканей из одной или нескольких позиций в зависимости от расположения опухолевых очагов. Плотность энергии облучения составляла 30 Дж/см², длительность сеанса облучения зависела от площади облучения. Двум больным по поводу рецидива были выполнены по два повторных оперативных вмешательства с сеансом фотодинамической терапии. У одной больной был зафиксирован повторный рецидив, что потребовало третьей операции и сеанса фотодинамической терапии. Таким образом, в общей сложности 17 пациентам было проведено 22 курса интраоперационной фотодинамической терапии. Интраоперационных осложнений не отмечено. В одном наблюдении зафиксировано осложнение в раннем послеоперационном периоде в виде развития очагового панкреонекроза, что может быть связано с большим объемом резекции. Частота местного рецидивирования составила 17,6%. Полученные данные позволяют сделать выводы о безопасности предложенной методики и тропности использованных фотосенсибилизаторов к тканям забрюшинных опухолей различной гистологической структуры (саркома, гастроинтестинальная стромальная опухоль и др.).

Ключевые слова: интраоперационная фотодинамическая терапия, забрюшинные опухоли, фотогом, фотодитазин, радахлорин.

Введение

Проблема диагностики и лечения неорганных опухолей забрюшинного пространства является одной из наиболее дискуссионных в современной клинической онкологии. Это связано с целым рядом особенностей клинко-диагностического и лечебно-тактического характера, к которым относятся:

- особенности клинического течения заболевания в зависимости от локализации опухоли;
- отсутствие специфического симптомокомплекса неорганных забрюшинных опухолей (НЗО);
- особенности топографо-анатомических взаимоотношений НЗО со структурами забрюшинного пространства;
- сложности диагностики НЗО;
- особенности оперативных вмешательств при НЗО;
- отсутствие эффективных способов профилактики рецидивов заболевания;
- относительно молодой и трудоспособный контингент пациентов.

НЗО представляют собой новообразования, не имеющие органной принадлежности, развивающиеся из мягких тканей, расположенных в забрюшинном пространстве. НЗО отличаются большим многообразием гистологических форм. Их источником может служить жировая, соединительная, мышеч-

ная, сосудистая, нервная ткань, эктопированные гистологические структуры, а также эмбриональные элементы [1].

Большинство забрюшинных опухолей – это опухоли мезодермального генеза (70%), первое место среди них занимают НЗО жировой природы (липомы и липосаркомы). Реже встречаются нейроэктодермальные опухоли (20%) и новообразования, возникающие из эмбриональных элементов [2,3].

Липосаркома составляет 14–16% злокачественных новообразований мягких тканей [4]. Источником забрюшинных липосарком чаще является паранефральная клетчатка, клетчатка латеральных каналов и брыжейки толстой или тонкой кишки. Как правило, липосаркомы ретроперитонеальной локализации представляют собой инкапсулированные, округлые или дольчатые образования, зачастую – многоузловые. Для НЗО жировой природы характерна мультицентричность зачатков, определяющих высокую частоту их рецидивирования [1]. Ретроперитонеальная локализация сарком мягких тканей наблюдается в 10–20% наблюдений [5]. Большинство опухолей забрюшинного пространства (до 80%) являются злокачественными [4]. Обладая большой вариабельностью клинической картины, данные новообразования медленно прогрессируют

и часто рецидивируют. Частота рецидивирования превышает 50% и может достигать 80% [5]. Наиболее часто рецидивы появляются в течение первых двух лет, однако в отдельных случаях наблюдаются спустя 6-9 лет [1].

Причин частого рецидивирования НЗО несколько: отсутствие истинной капсулы опухоли, склонность к инфильтративному росту, мультицентричность зачатков, нерадикальные операции [6].

От 19% до 32% НЗО способны давать отдаленные метастазы, главным образом, в печень и легкие [7-11]. Чаще всего отдаленные метастазы наблюдаются при лейомиосаркоме, параганглиоме, ангиосаркоме (20-28%), реже при – мезенхимоме (14%) и наиболее редко – при липосаркоме (5,5%) [10]. Повышенная склонность к лимфогенному метастазированию отмечена у рабдомиосарком, синовиальных сарком, светлоклеточных сарком. Вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов является плохим прогностическим фактором.

Клинические признаки НЗО неспецифичны, они проявляются симптомами сдавления или прорастания органов брюшной полости, магистральных сосудов, нервных стволов, вовлекаемых в процесс вторично, в основном, в зависимости от локализации, а также симптомами общей интоксикации и паранеопластического процесса и, как правило, возникают по достижении опухолью больших размеров.

Диагностический комплекс, отвечающий требованиям современной клинической онкологии при НЗО, должен включать полноценное физикальное обследование, общеклинические, инструментальные исследования (УЗИ, УЗДГ магистральных сосудов забрюшинного пространства и нижних конечностей, СКТ, МРТ с контрастным усилением), рентгенологические исследования (Rg-контрастное исследование желудка, ирригоскопия, экскреторная урография), эндоскопические исследования (ЭГДС, колоноскопия, цистоскопия и др.), трепанобиопсия опухоли под УЗИ или КТ навигацией [3].

В настоящее время хирургический метод при лечении НЗО является основным. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения НЗО остаются малоудовлетворительными. Зачастую оперативное вмешательство в радикальном объеме невыполнимо вследствие выраженной местной распространенности опухоли. Почти каждая десятая операция при НЗО носит необоснованный эксплоративный или нерадикальный характер [1].

В данной ситуации нельзя считать исчерпанными возможности современной хирургии. Это обстоя-

тельство диктует необходимость повышения радикализма оперативных вмешательств за счет новых хирургических технологий и поиска методов профилактики рецидивов.

Прогрессирование заболевания при НЗО может развиваться по нескольким путям: местный рецидив, развившийся в зоне ранее проведенной операции; рецидив в других отделах забрюшинного пространства и брюшной полости, связанный с мультицентричным характером роста опухоли; метастазирование в регионарные лимфатические узлы; гематогенное метастазирование; саркоматоз брюшной полости.

Все же основным путем прогрессирования заболевания остается местный рецидив, субстратом которого является наличие резидуальной опухолевой ткани, определяемой микроскопически в зоне резекции (продолженный рост опухоли), а также появление новых зачатков опухолевого роста в зоне резекции (собственно местный рецидив).

С целью повышения радикализма оперативных вмешательств и снижения количества местных рецидивов в настоящее время внедрены и широко используются методики расширенных комбинированных оперативных вмешательств при местнораспространенных опухолях забрюшинного пространства. Помимо этого проводят морфологический контроль краев резекции опухоли.

Многие авторы говорят о важности применения дополнительного воздействия – различным вариантам дистанционной лучевой терапии, поиску новых режимов системной и селективной химиотерапии [11,12]. Однако, по-прежнему, результаты комбинированного лечения местнораспространенных форм заболевания остаются неудовлетворительными [13].

Изложенное выше побуждает исследователей к поиску новых методов профилактики местных рецидивов и повышения уровня абластики оперативных вмешательств при НЗО. Одним из таких методов может быть фотодинамическая терапия (ФДТ) [14].

Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А.Герцена с целью профилактики местного рецидива и подавления возможных субклинических зачатков опухоли разработана методика интраоперационной ФДТ (иоФДТ), которая была использована для лечения 17 больных. Показанием к проведению иоФДТ было наличие морфологически подтвержденной резектабельной первичной или рецидивной ретроперитонеальной опухоли. В данную группу вошли 9 женщин и 8 мужчин в возрасте от 36 до 69 лет.

В 9 наблюдениях опухоли имели строение липосаркомы, в 4 – лейомиосаркомы, в 2 – гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО), в 1 – нейрогенной опухоли, в 1 – гемангиоперицитомы.

У 8 больных опухоль имела высокую степень дифференцировки (G_1), у 1 – умеренную (G_2), у 6 – низкую (G_3) и у 2 – имела место анаплазированная опухоль (G_4).

По данным предоперационного обследования и интраоперационной ревизии, у 11 больных выявлен местнораспространенный опухолевый процесс, что потребовало выполнения комбинированной операции. Радикальность хирургического этапа оценивали на основании международной классификации с выделением следующих критериев: R0 – полное удаление макроскопически определяемой опухоли, при морфологическом исследовании в краях резекции без опухолевого роста; R1 – полное удаление макроскопически определяемой опухоли, при морфологическом исследовании в краях резекции имеется опухоль; R2 – макроскопически определяются участки остаточной опухоли [19]. У всех больных оперативное вмешательство выполнено в объеме полного удаления опухоли (R0).

У 8 пациентов на момент госпитализации в МНИОИ им. П.А. Герцена была первичная опухоль, у 9 – рецидивная. У 6 (35,3%) из 17 больных, которым было проведено хирургическое лечение с иоФДТ, развились рецидивы заболевания в виде местного рецидива в зоне операции (3 больных (17,6%)) или появления опухолей в другой анатомической зоне, не подвергавшейся воздействию иоФДТ (3). Двум больным по поводу рецидива выполнено по два повторных оперативных вмешательства с сеансом иоФДТ. У одной больной зафиксирован повторный рецидив (R2), что потребовало третьей операции с сеансом ФДТ. Таким образом, в общей сложности проведено 22 курса иоФДТ у 17 больных.

В качестве фотосенсибилизатора у пяти больных использовали фотогем (8 курсов иоФДТ), у семи – радахлорин (8 курсов иоФДТ), у пяти – фотодитазин (6 курсов иоФДТ). Фотосенсибилизаторы вводили внутривенно: фотогем в дозе 2,5–3,0 мг/кг массы тела больного за 48 ч до операции, радахлорин и фотодитазин – в дозе 0,5–0,7 и 0,7–1,0 мг/кг массы тела соответственно в операционной за 2–3 ч до начала резекционного этапа операции.

Сеанс ФДТ проводили на ложе опухоли после ее полного удаления в пределах здоровых тканей. С помощью операционного белья моделировали поле для облучения, а также экранировали петли тонкой кишки (рис. 1а).

ФДТ проводили из одной или нескольких позиций в зависимости от площади и конфигурации поля облучения. Плотность энергии облучения – 30 Дж/см². Время экспозиции и количество позиций рассчитывали в зависимости от заданной площади облучения (рис. 1б).

Накопление фотосенсибилизатора в ткани опухоли оценивали после удаления новообразования с помощью локальной флуоресцентной спектроскопии с использованием диагностической установки «Спектр» (ООО «Спектр-Кластер», Россия). Уровень накопления фотосенсибилизатора в ткани опухоли оценивали в условных единицах, регистрируя диагностический параметр, величину которого вычисляли по специальной формуле.

Результаты и обсуждение

По данным спектроскопии, флуоресценция выявлена в ткани опухоли у всех 17 пациентов, что свидетельствовало о накоплении фотосенсибилизаторов в опухолевой ткани и обоснованности проведения ФДТ в указанные сроки.

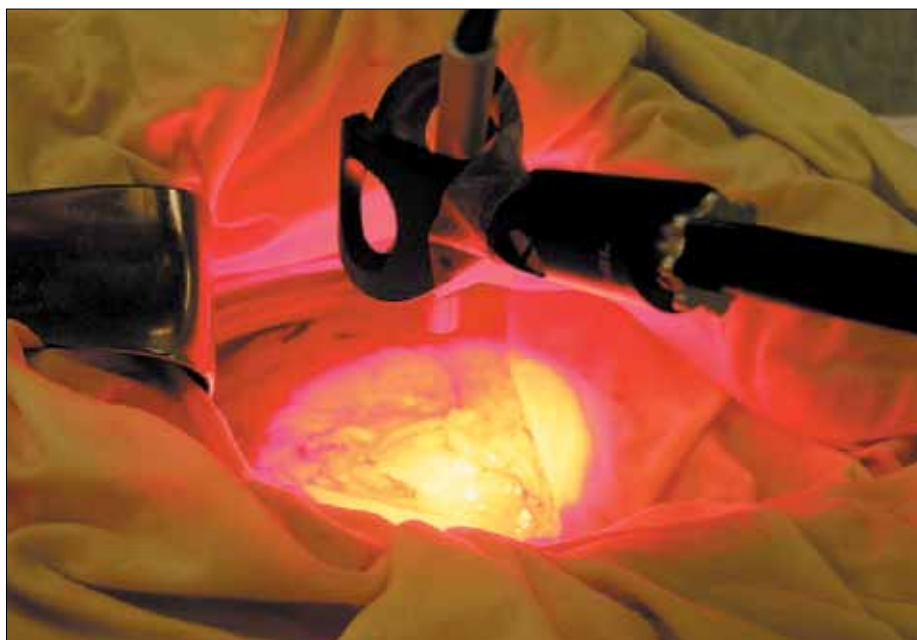
В группе больных, которым проведена иоФДТ, интраоперационных осложнений не отмечено. Послеоперационные осложнения зафиксированы в одном наблюдении из 22. У больной, перенесшей оперативное вмешательство в объеме удаления НЗО с правосторонней гемиколэктомией, дистальной гемипанкреатэктомией, нефрадреналэктомией слева, резекцией диафрагмы развился очаговый панкреонекроз, который купирован консервативными методами. Осложнений, связанных с проведением иоФДТ и фототоксических реакций, связанных с введением фотосенсибилизаторов, не отмечено.

Рецидивы заболевания после хирургического лечения с сеансами иоФДТ развились у 6 (из 17) больных в сроки от 2 до 6 мес. У 3 больных (из 6) развились местные рецидивы заболевания через 2, 4 и 6 мес. после лечения (операция + иоФДТ). В качестве фотосенсибилизатора использовали радахлорин, фотогем и фотодитазин. В двух наблюдениях опухоли имели строение высокодифференцированной липосаркомы (G_1), в одном – недифференцированной липосаркомы (G_4). У трех больных рецидив НЗО диагностирован через 2, 5 и 6 мес. после лечения (операция + иоФДТ) в другой анатомической зоне забрюшинного пространства, не подвергавшейся воздействию ФДТ. В качестве фотосенсибилизатора использовался фотогем и радахлорин. В одном случае, опухоль имела строение лейомиосаркомы G_3 , в двух других – липосаркомы G_1 . Таким образом, частота местного рецидивирования в группе больных с иоФДТ составила 17,6%.

Следует отметить, что пациентам, у которых развились местные рецидивы заболевания, ФДТ проводили на этапе отработки методики, выбора режимов и дозы излучения.



а



б

Рис. 1. Сеанс ФДТ:

а – моделирование поля облучения для проведения иоФДТ;
б – сеанс лазерного облучения

Заключение

Полученные данные позволяют сделать выводы о безопасности фотодинамической терапии и тропности использованных фотосенсибилизаторов к ткани сарком забрюшинной локализации, что подтверждено данными локальной флуоресцентной спектроскопии.

Метод является перспективным в плане дальнейших исследований, а накопление клинического материала и отработка режимов воздействия позволит оценить его эффективность и влияние на частоту рецидивов неорганных забрюшинных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горзов П.П. Ошибки в диагностке опухолей забрюшинного пространства неорганного происхождения // Вопросы онкологии. – 1992. – Т. 38, № 9. – С. 1115–1118.
2. Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Сидоров Д.В., Черемисов В.В. Повторные операции при первичных и рецидивных неорганных опухолях забрюшинного пространства // Онкохирургия. – 2008. – №1. – С. 43.
3. Стилиди И.С., Губина Г.И., Неред С.Н. и др. Непосредственные результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей // Вестник Московского онкологического общества. – 2006. – №5. – С. 3–5.
4. Наврузов С.Н., Юсупбеков А.А., Джураев М.Д. Хирургическое лечение первичных неорганных забрюшинных опухолей // Российский онкологический журнал. – 2006. – №2. – С. 38–41.
5. Moore S.V., Aldrete J.S. Primary retroperitoneal sarcomas. The role of surgical treatment // Am. J. Surg. – 1981. – Vol. 142, № 3. – P. 358–361.
6. Решетов И.В., Махсон А.Н., Дрошнев И.В., Рахманин Ю.А. Реконструктивные и пластические операции при саркомах мягких тканей конечностей // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 268–275.
7. Estourgie S.H., Nielsen G.P., Ott M.J. Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome // J. Surg. Oncol. – 2002. – Vol. 80. – P. 89.
8. Jones J.J., Catton C.N., O'Sullivan B. et al. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma // Ann. Surg. Oncol. – 2002. – 9 (4). – P. 324–325.
9. Song S., Wang P., Liang F. Operative management of retroperitoneal tumors involving major blood vessels: a report of 20 cases // Chun Hua Wai Ko Tsa. – 1995. – Vol. 33, No 36. – P. 342–344.
10. Guillou L., Coindre J.M., Bohichon F. et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 350.
11. Pisters P.W., Ballo M.T. et al. Preoperative chemoradiation treatment strategies for localized sarcoma // Ann. Surg. Oncol. – 2002. – 9(6). – P. 535–542.
12. Bauer T.W., Hahn S.M., Spitz F.R., Kachur A., Glatstein E., Fraker D.L. Preliminary report of photodynamic therapy for intraperitoneal sarcomatosis // Ann. Surg. Oncol. – 2001. – 8 (3) – P. 254–259.
13. Hahn S.M., Fraker D.L., Mick R., Metz J. et al. A phase II trial of intraperitoneal photodynamic therapy for patients with peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis // Clin. Cancer. Res. – 2006. – 12 (8). – P. 2517–2525.
14. Nambisan R.N., Karakousis C.P., Holyoke E.D., Dougherty T.J. Intraoperative photodynamic therapy for retroperitoneal sarcomas // Cancer. – 1988. – 61 (6). – P. 1248–1252.

INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY FOR NON-ORGAN RETROPERITONEAL TUMORS

L.A. Vashakmadze, E.V. Filonenko, V.V. Cheremisov, V.M. Khomyakov
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow

The results of treatment in 17 patients with morphologically confirmed resectable primary or recurrent retroperitoneal tumor using intraoperative photodynamic therapy with photogem (5 patients), radachlorin (7 patients) and photodithazine (5 patients). The drugs were administered intravenously in following regimen: photogem 48 h before surgery in dose 2.5–3.0 mg/kg, radachlorin and photodithazine – 0.7 and 0.7–1.0 mg/kg, respectively, 2–3 h before resection. Irradiation was performed to tumor bed after complete radical removal from one or several positions depending on tumor localization. The light dose accounted for 30 J/cm², duration of treatment session depended on area of irradiation. Two patients with recurrent tumor had two reoperations with session of photodynamic therapy. One patient had repeated recurrence requiring third surgery with photodynamic therapy. Thus, 17 patients underwent 25 sessions of intraoperative photodynamic therapy. There were no intraoperative complications. One patient had an early post-operative complication in the form of pancreonecrosis which could be associated with extended resection. The recurrence rate was 17.6%. The results showed safety of the method and affinity of utilized photosensitizers to retroperitoneal tumors of different histological types (sarcoma, gastrointestinal stromal tumor and others).

Keywords: intraoperative photodynamic therapy, retroperitoneal tumor, photogem, photodithazine, radachlorin.

Контакты: Хомяков В.М. E-mail: vladimirkhom@mail.ru