

О.В. Пикин, Е.В. Филоненко, Д.Е. Мироненко

Эффективность флуоресцентной диагностики опухолевого поражения плевры с препаратом аласенс

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЛЕВРЫ С ПРЕПАРАТОМ АЛАСЕНС

О.В. Пикин, Е.В. Филоненко, Д.Е. Мироненко  
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, г. Москва

## Резюме

В статье отражены результаты изучения эффективности тораскопической флуоресцентной диагностики с препаратом аласенс. Приведены результаты флуоресцентного исследования у 23 пациентов с подозрением на опухолевое поражение плевры. До проведения тораскопической флуоресцентной диагностики у 21 больного по результатам рентгенологического обследования определялась жидкость в плевральной полости, у 19 из них были выявлены опухолевые клетки при цитологическом исследовании плевральной жидкости, из них у 10 пациентов был проведен дифференциальный диагноз между мезотелиомой и аденогенным раком. При проведении флуоресцентной диагностики в качестве источника света использовали флуоресцентную установку фирмы Карл Шторц, оснащенную ксенонной лампой с набором светофильтров: флуоресцентное исследование проводилось при возбуждении в диапазоне длин волн 380–460 нм. За 3 ч до исследования пациент принимал внутрь препарат аласенс в дозе 30 мг/кг, растворенный в 100 мл воды. При стандартной тораскопии опухолевые очаги зарегистрированы у 20 (87,0%) больных, у других 3 (13,0%) опухолевого поражения плевры не определялось. В группе пациентов с наличием опухолевого поражения по данным стандартной тораскопии, при флуоресцентном исследовании зарегистрирована флуоресценция всех опухолевых очагов, определяемых при осмотре в белом свете, кроме этого было выявлено 24 дополнительных очага флуоресценции, из них в 21 случае морфологически подтверждена опухоль, в 3 – воспаление. У 1 из 3 больных, у которых в белом свете не определялось опухолевого поражения, был зарегистрирован один очаг флуоресценции, морфологическое исследование данного участка подтвердило наличие метастаза аденокарциномы. Всего по результатам морфологического исследования биоптатов плевры количество истинноположительных результатов при проведении флуоресцентной тораскопии составило 82, ложноотрицательных – 10, истинноотрицательных – 23, ложноположительных – 3. Чувствительность метода составила 89,1%, специфичность – 88,4%, диагностическая точность – 88,9%.

**Ключевые слова:** флуоресцентная диагностика, тораскопия, опухоли плевры, аласенс.

## Введение

Тораскопия является основным методом диагностики мезотелиомы плевры или метастазов в плевру различных опухолей [1–3]. Цитологическое исследование плеврального экссудата не всегда позволяет провести дифференциальный диагноз между мезотелиомой плевры и метастазами в плевру аденогенного рака [4, 5]. В этой ситуации только тораскопия с биопсией плевры позволяет получить достаточно материала для гистологического и иммуногистохимического исследования. Известно, что тораскопия позволяет установить морфологический диагноз у 90% больных с экссудативным плевритом неясной этиологии [6, 7]. Макроскопическая картина опухолевого поражения плевры при тораскопии имеет характерный вид узелков, полиповидных разрастаний и инфильтратов без четких границ примерно у 86,0% больных [2, 7]. Иногда при тораскопической ревизии плевральной полости изменения на плевре могут имитировать неспецифическое воспаление, и наоборот.

По данным ряда авторов, использование 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) для флуоресцентной тораскопии повышает чувствительность, специфичность и точность диагностики при злокачественном поражении плевры [1, 8]. Большинство

таких исследований выполнены в эксперименте, и лишь единичные публикации посвящены применению флуоресцентной диагностики (ФД) в клинике. Первое сообщение о ФД у крыс с локальным применением различных доз 5-АЛК свидетельствует о большей чувствительности по сравнению с исследованием в белом свете. Авторы использовали флуоресцентный метод с целью выявления оптического контраста между нормальной и опухолевой тканью [9].

На сегодняшний день вопросы уточняющей диагностики при патологии плевры остаются нерешенными, что диктует необходимость разработки новых методик определения метастатического поражения плевры, особенно, скрытых очагов диссеминации, выявление которых может в значительной степени изменить лечебную тактику.

## Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена тораскопическая ФД выполнена 23 больным (9 мужчинам, 14 женщинам) в возрасте от 44 до 70 лет (57±2 года) с подозрением на опухолевое поражение плевры (табл. 1).

Клинические симптомы у большинства больных (91,3%) были обусловлены накоплением жидкости

Таблица 1

Характеристика больных по полу и возрасту

Пол	Число больных (%)	Возрастные группы			
		40–49	50–59	60–69	70 лет и старше
Мужской	9 (100%)	3 (33,4%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)	-
Женский	14 (100%)	4 (28,5%)	4 (28,5%)	5 (35,9%)	1 (7,1%)
ВСЕГО	23 (100%)	7 (30,4%)	8 (34,9%)	7 (30,4%)	1 (4,3%)

в плевральной полости и представляли собой одышку (90%), кашель (37%), тахикардию (17%) и болевые ощущения (11%).

Из 23 больных у 21 (91,3%) при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки определялась жидкость в плевральной полости. Правостороннее поражение было выявлено у 14 больных, левостороннее – у 7. С целью морфологической верификации плеврита этим больным была выполнена пункция плевральной полости с забором жидкости и последующим ее цитологическим, биохимическим и бактериологическим исследованием. Опухолевые клетки при цитологическом исследовании выявлены у 19 (90,5%) больных, из которых дифференциальный диагноз между мезотелиомой и аденогенным раком проводили у 10 (52,6%) пациентов. После эвакуации жидкости из плевральной полости обязательно оценивали состояние легочной ткани и плевры с помощью КТ-исследования.

У всех пациентов торакоскопическую ФД выполняли с использованием видеоэндоскопической аппаратуры D-Light System (Karl Storz, Германия). Изображение с видеокамеры записывали в цифровом формате для последующего анализа, обсуждения и распечатки фотографий. В качестве источника света для возбуждения флуоресценции в этой системе использовали ксеноновую лампу с набором светофильтров. Первый режим – это осмотр плевры в стандартном «белом» свете. Второй режим – флуоресцентное исследование в «синем» свете (диапазон длин волн: 380–460 нм) с использованием светофильтров для оценки флуоресценции эндогенного протопорфина IX (ППИХ) и экзогенных фотосенсибилизаторов.

Для оценки эффективности ФД рассчитывали чувствительность, специфичность и точность метода по следующим формулам:

$$\text{Чувствительность: } \frac{\text{ИП}}{\text{ИП}+\text{ЛО}} \times 100\%$$

$$\text{Специфичность: } \frac{\text{ИО}}{\text{ИО}+\text{ЛП}} \times 100\%$$

$$\text{Диагностическая точность: } \frac{\text{ИП}+\text{ИО}}{\text{ИП}+\text{ИО}+\text{ЛП}+\text{ЛО}} \times 100\%$$

где ИП – число истинноположительных результатов, ИО – истинноотрицательных, ЛП – ложноположительных и ЛО – ложноотрицательных.

*Методика торакоскопической флуоресцентной диагностики*

Для ФД использовали препарат аласенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия). Доза аласенса составляла 20–25 мг/кг массы тела, препарат разводили в 100 мл воды. Раствор препарата больной принимает внутрь сразу после приготовления за 3 ч до предполагаемого флуоресцентного исследования.

Торакоскопию выполняли по стандартной методике в положении больного на боку в условиях односторонней вентиляции. Устанавливали 3 торакопорта (один для видеокамеры, два других – для эндоскопических инструментов). При наличии жидкости экссудат эвакуировали и направляли на цитологическое исследование.

Флуоресцентную торакоскопию выполняли с использованием ксенонового источника света с интегрированным фильтром для работы в белом и синем свете. Сначала осуществляли осмотр париетальной, висцеральной, диафрагмальной и медиастинальной плевры в белом свете; оценивали распространенность и характер изменений, определяли границы поражения. Все изменения документировали на цифровом носителе.

Далее переключали оптику в режим изучения флуоресценции и производили тщательный последовательный осмотр тех же участков плевры, но уже в синем свете, при этом уточняли границы опухолевого поражения и проводили поиск дополнительных очагов флуоресценции невидимых в белом свете и производили их биопсию. Неизменная плевра в режиме флуоресценции выглядит в виде гладкой поверхности синего цвета (рис. 1).

Участки повышенного накопления фотосенсибилизатора представляют собой зоны флуоресценции различной интенсивности от розового до ярко-красного цвета (рис. 2).



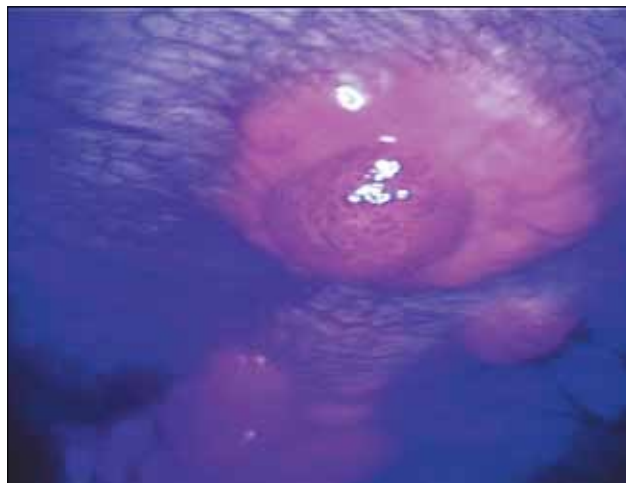
а



б

Рис. 1. Торакоскопическая флуоресцентная диагностика с препаратом аласенс:

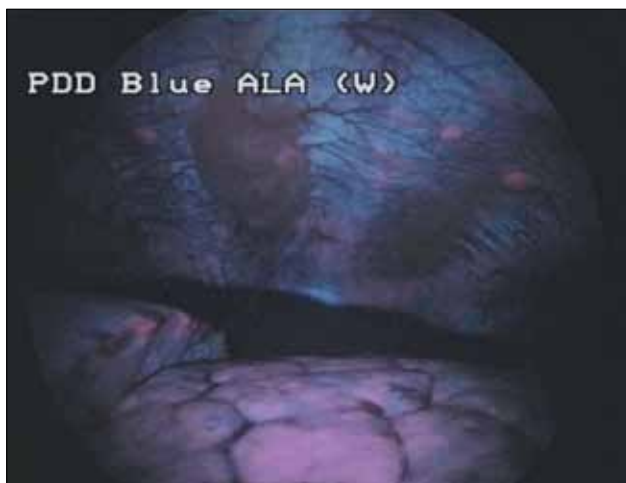
- а – неизменная плевра при осмотре в белом свете;
- б – плевра в режиме флуоресценции



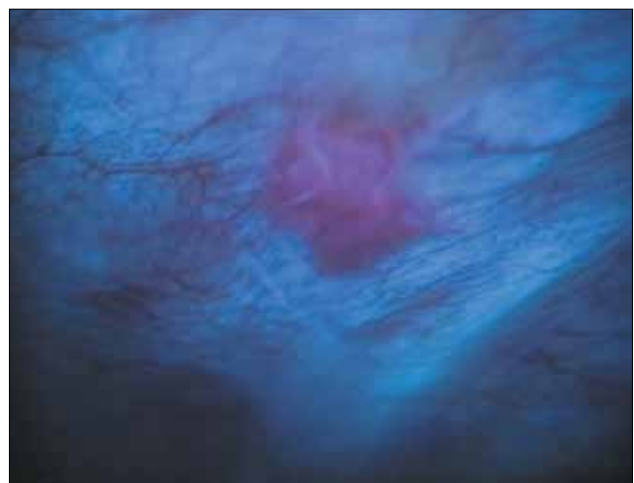
а



б



в



г

Рис. 2. Торакоскопическая флуоресцентная диагностика с препаратом аласенс:

- а, б, в, г – различная интенсивность флуоресценции очагов опухолевого поражения плевры

Производили сопоставление изображений (рис. 3), полученных в белом и синем свете, уточняли границы изменений, после чего выполняли множественную биопсию плевры из визуально измененных и неизмененных участков, а также из нефлуоресцирующих зон и очагов флуоресценции (очагов повышенного накопления фотосенсибилизатора) (рис. 4).

Полученный материал направляли на гистологическое исследование. Длительность ФД обычно не превышала 15 мин.

Всего у 23 больных было взято 118 биоптатов: из участков макроскопического опухолевого поражения в белом свете, из макроскопически неизмененных участков плевры в белом свете, из флюо-

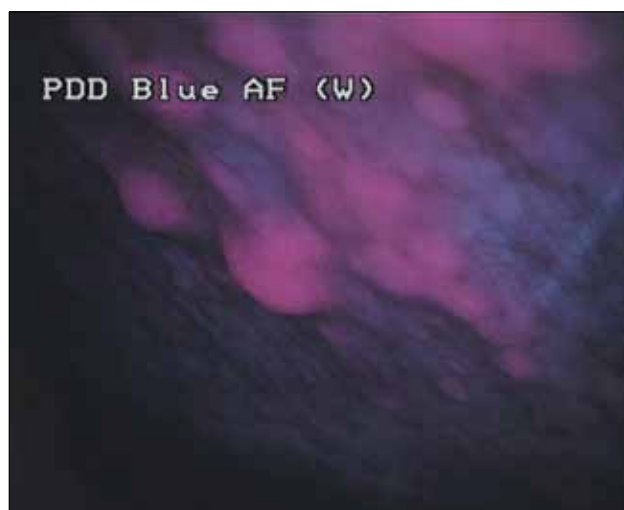
ресцирующих участков плевры при проведении ФД, из нефлуоресцирующих участков плевры.

При стандартной торакокопии (в белом свете) опухолевые очаги зарегистрированы у 20 (87,0%) больных, у 3 (13,0%) – опухоль не определялась.

У 20 больных все очаги (60 опухолевых очагов), выявленные в белом свете, флуоресцировали при торакокопии в «синем» свете. В данной группе у 14 больных выявлено 24 дополнительных очага флуоресценции на неизменной в белом свете поверхности плевры (опухоль морфологически подтверждена у 11 больных в 21 очаге дополнительной флуоресценции, воспаление – у 3 больных в 3 очагах флуоресценции). Кроме этого, у всех больных



а



б

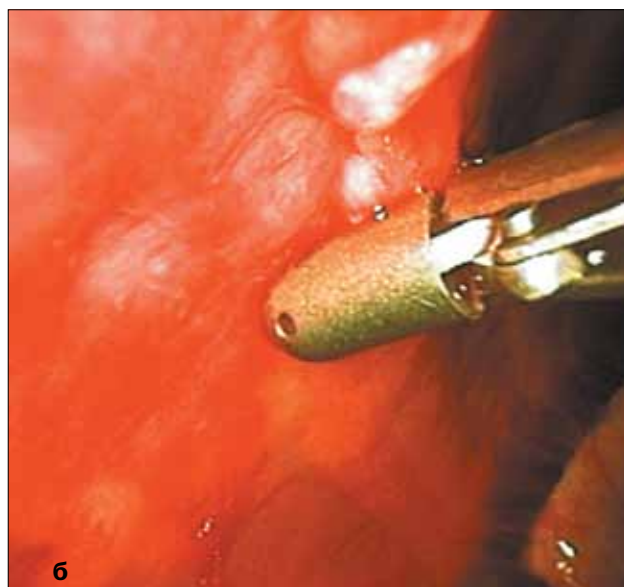
**Рис. 3.** Торакокопическая флуоресцентная диагностика с препаратом аласенс метастатического поражения плевры:

а – при осмотре в белом свете;

б – при осмотре в режиме флуоресценции



а



б

**Рис. 4.** Биопсия париетальной плевры при торакокопии

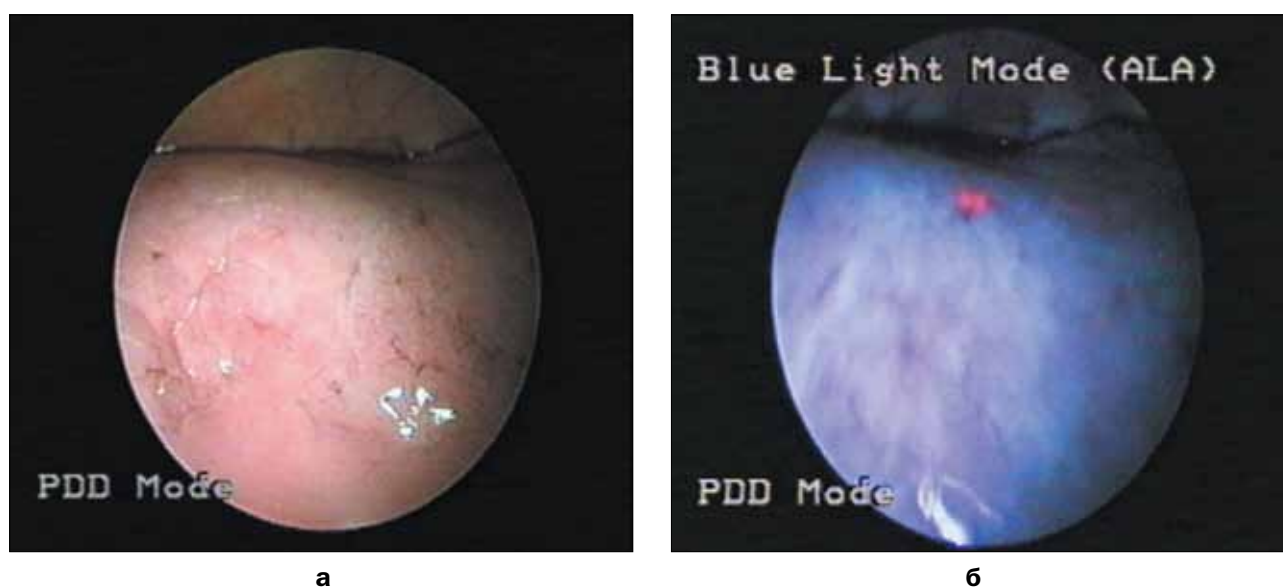
выполняли биопсию неизменной плевры из нефлуоресцирующих зон (30 биоптатов). При морфологическом исследовании опухоль подтверждена в 10, не обнаружена – в 20 биоптатах.

У одного из 3 больных с макроскопически неизменной плеврой (рис. 5а) был выявлен скрытый очаг флуоресценции (рис. 5б), подтвержденный морфологически как метастаз аденокарциномы. У двух больных не было диагностировано очагов флуоресценции на визуально неизменной плевре. У всех трех больных были взяты биоптаты из визуально неизменных, нефлуоресцирующих участков плевры, и по данным морфологического исследования ни в одном из них опухоли не выявлено.

Таким образом, скрытые очаги диссеминации опухоли по плевре диагностированы у 12 больных (57,2%).

Определение чувствительности, специфичности и диагностической точности флуоресцентной торакоскопии проводили при сопоставлении результатов ФД с данными планового морфологического исследования (табл. 2), для чего в МНИОИ им. П.А. Герцена была разработана оригинальная классификация флуоресценции очаговых образований плевры.

По результатам морфологического исследования биоптатов плевры количество истинноположительных результатов ФД составило 82, ложноотрицательных – 10, истинноотрицательных – 23, ложнополо-



**Рис. 5.** Торакоскопическая флуоресцентная диагностика с препаратом аласенс висцеральной плевры:  
 а – в белом свете;  
 б – участок флуоресценции на висцеральной плевре, не визуализируемый в белом свете

**Таблица 2**

Сопоставление результатов планового морфологического исследования с данными стандартной торакоскопии и флуоресцентной диагностики

Результаты морфологического исследования	Количество очагов	Данные торакоскопии и флуоресцентной диагностики		
		V(+)/F(+)	V(-)/F(+)	V(-)/F(-)
T(+)	92	60 (ИП)	22 (ИП)	10 (ЛО)
T(-)	26	-	3 (ЛП)	23 (ИО)
ВСЕГО	118	60	25	33

V(+) *– опухолевый очаг определяется при осмотре в белом свете; V(-) – при осмотре в белом свете нет данных за опухоль; F(+)* – определяется флуоресценция; F(-) *– флуоресценции не зарегистрировано; T(+)* – морфологически подтвержденная опухоль; T(-) *– без опухолевого роста*

жительных – 3. Чувствительность метода составила 89,1%, специфичность – 88,4%, диагностическая точность – 88,9%.

При плановом гистологическом исследовании злокачественная мезотелиома диагностирована у 13 (56,5%), метастазы в плевру рака молочной железы – у 4 (17,5%), рака легкого – у 4 (17,5%) и неспецифический воспалительный процесс – у 2 (8,5%) больных.

### Заключение

Проведенный анализ эффективности флюоресцентной диагностики с препаратом аласенс позво-

ляет сформулировать показания к ее использованию при проведении торакоскопии:

1. плеврит неясной этиологии;
2. определение места прицельной биопсии при дифференциальной диагностике мезотелиомы и метастазов рака в плевру из невыявленного первичного очага;
3. оценка состояния париетальной и висцеральной плевры у больных немелкоклеточным раком легкого, в том числе с рентгенологическими признаками плеврального выпота.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг А.Х., Соколов В.В., Пикин О.В. и соавт. Возможности видеоторакокопии в онкологической клинике // Росс. онкол. журнал. – 2007. – №4. – С. 7–12.
2. Яблонский П.К., Пищик В.Г. Видеоторакокопия в современной торакальной клинике // Вестник хирургии. – 2003. – Т. 162, № 1. – С. 110–114.
3. Heffner J.E., MD. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Malignant Pleural Effusions // Ann Thorac Surg. – 2009. – 78(1). – P. 9–12.
4. Robinson B.W., Lake R.A. Advances in malignant mesothelioma // N Engl J Med. – 2005. – 353 (15). – P. 1591–1603.
5. Stahel R. A., Weder W., Felip E. and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. – 2009. – 20 (Supplement 4). – P. 73–75.
6. Khan I.R., Robinson L.A. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review // Cancer Control. – 2006. – 13(4). – P. 255–263.
7. Ryu J.S., Ryu S.T., Kim Y.S. What is the clinical significance of transudative malignant pleural effusion? // Korean J Intern Med. – 2003. – 18(4). – P. 230–233.
8. Chrysanthidis M.G., Janssen J. P. Autofluorescence videothoracoscopy in exudative pleural effusions: preliminary results // Eur Respir J. – 2005. – Vol.26. – P. 989–992.
9. Prosst R.L., Winkler S, Boehm E, et al. Thoracoscopic fluorescence diagnosis (TFD) of pleural malignancies: experimental studies // Thorax. – 2002. – Vol. 57: 1005–1009.

## EFFICACY OF FLUORESCENCE DIAGNOSIS FOR PLEURAL TUMORS WITH ALASENS

O.V. Pikin, E.V. Filonenko, D.E. Mironenko  
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow

The study of efficacy of thoracoscopy-assisted fluorescence diagnosis with Alasens is described in the article. The results of fluorescence diagnosis in 27 patients with suspicion on pleral tumor are represented. Before thoracoscopy-assisted fluorescence diagnosis in 21 patients according to radiological studies there was a fluid in pleural ca, in 19 patients of them tumor cells were found by cytological study of pleural fluid, in 10 patients differential diagnosis was performed between mesothelioma and adenogenic cancer.

For fluorescence diagnosis fluorescence system by company Karl Storz and xenon lamp with set of light filters was used: fluorescence study was performed by excitation at wavelength 380–460 nm. 3 h before investigation the patient received alasens per os in dose of 30 mg/kg body weight in 100 ml of water. For routine thoracoscopy tumor lesions were determined in 20 (87.0%) patients, other 3 (13.0%) patients had no tumors. In the group of patients with tumor lesions determined by routine thoracoscopy the fluorescence during fluorescence study was registered in all lesions determined in white light, besides this 24 additional foci of fluorescence were noticed, according to morphological study 21 of them had tumor nature, 3 lesions were inflammatory. In 1 of 3 patients with no lesion in white light there was one focus of fluorescence, morphological study proved the metastasis of adenocarcinoma in this area. According to morphological study of pleural biopsy specimens the true-positive results for fluorescence thoracoscopy accounted for 82, false-negative – 10, true-negative – 23, false-positive – 3. The sensitivity of the method was 89,1%, the specificity – 88,4%, the diagnostic accuracy – 88,9%.

**Keywords:** fluorescence diagnosis, thoracoscopy, pleural tumor, alasens.

**Контакты:** Мироненко Д.Е. E-mail: mironenko@mail.ru