

Гатьяттов Р.Р.^{1,2}, Важенин А.В.¹, Яйцев С.В.^{1,2}, Лукин А.А.¹, Гюлов Х.Я.¹, Кулаев К.И.¹

Использование фотодинамической терапии в паллиативных целях при стенозирующем центральном раке легкого

1 - ГБУЗ Челябинский областной клинический онкологический диспансер, 2 - ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет, г.Челябинск

Gatyatov R.R., Vazhenin A.V., Yaitsev S.V., Lukin A.A., Gjulov H.Y., Kulaev K.I.

The use of photodynamic therapy in the palliative treatment in stenotic central lung cancer

Резюме

Цель работы: оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) в лечение стенозирующего центрального рака легкого. Материалы и методы исследования: в отделение торакальной онкологии ЧОКОД с 2009 по 2014 гг. проведен ретроспективный анализ результатов терапии 122 пациентов с центральным стенозирующим раком легкого. Результаты: более 80% пациентов с центральным раком легкого отметили уменьшение или исчезновение ранее предъявленных жалоб: одышки, кашля, кровохарканья; 16% - не отметили каких-либо изменений после ФДТ. При рентгенологическом и эндоскопическом контроле выявлена положительная динамика в виде увеличения просвета бронхов, разрешения ателектаза и уменьшения вентиляционных нарушений у 72 % больных раком легкого. При спирометрии прирост ЖЕЛ в среднем составил 13,35%, ОФВ1 – 18,4%. Выводы: таким образом, можно утверждать, что ФДТ является достаточно эффективной при лечении злокачественных стенозирующих опухолей бронхов. Метод не сопряжен со значительными техническими трудностями, обладает выраженной паллиативной эффективностью, безопасен.

Ключевые слова: центральный рак легкого; фотодинамическая терапия; фотолон; радахлорин

Summary

The objective of the research was to investigate the effectiveness photodynamic therapy (PDT) stenotic central lung cancer. Methods. The study included 122 patients with with central lung cancer. More than 80% of the patients with central lung cancer noted a decrease or disappearance of previously presented complaints: dyspnea, cough, hemoptysis; 16% - did not find any changes after PDT. X-ray and endoscopic control showed positive dynamics in the form of recanalization of the lumen of the bronchi, atelectasis and reduced ventilation abnormalities in 72% of patients with central lung cancer. Vital capacity (VC) increased by 13,35%, forced expiration volume in 1 second (FEV1) - by 18,4%. Conclusions: Thus, PDT is effective in the treatment of malignant stenosing tumors of bronchi. The method does not involve significant technical difficulties, has expressed palliative efficient, and safe.

Keywords: central lung cancer; photodynamic therapy; Photolon; Radachlorin

Введение

Рак легкого - наиболее распространенное в мире злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость населения выросла в несколько десятков раз. Особенно выражен рост в индустриально развитых странах, где в структуре онкологической заболеваемости рак легкого занимает 1-е место [1].

Результаты лечения рака легкого остаются неудовлетворительными, что требует разработки и внедрения новых методов терапии. К сожалению, на момент диагностики у трети больных центральным раком легкого имеют место нерезектабельная стадия заболевания или

существенное снижение функциональных резервов, при которых радикальное хирургическое лечение, химиотерапия или лучевая терапия не могут быть выполнены.

В ряде зарубежных исследованиях показано, что применение эндобронхиальной фотодинамической терапии позволяет достичь лечебного эффекта как при ранних формах центрального рака легкого, так и при запущенных стенозирующих опухолях [2,3,4].

Метод ФДТ основан на применении экзогенных фотосенсибилизаторов, обладающих способностью избирательно накапливаться в тканях злокачественной опухоли и под действием света или лазерного излучения вызывать

Таблица 1. Распределение больных центральным раком легкого по стадиям.

| Стадия | Количество больных | В процентах от общего количества |
|--------|--------------------|----------------------------------|
| I | 11 | 9% |
| II | 12 | 10% |
| III | 55 | 44% |
| IV | 44 | 37% |
| Всего | 122 | 100% |

фотохимические реакции, приводящие к разрушению раковых клеток. В механизме противоопухолевого воздействия, в первую очередь, следует отметить фотохимические реакции с образованием синглетного кислорода, повреждающего клеточные мембраны. Усиление прямого фототоксического эффекта происходит благодаря нарушению кровообращения опухоли при повреждении эндотелия сосудов опухоли, цитокиновым реакциям, стимуляции апоптоза опухолевой клетки. Несомненными достоинствами данного метода лечения являются избирательность поражения опухоли и возможность многократного повторения лечебной процедуры [5,6].

Цель исследования - оценить эффективность фотодинамической терапии в лечение стенозирующего центрального рака легкого.

Материалы и методы

Исследование выполнено на кафедре онкологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России», на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» в период с 1 января 2009 по 31 декабря 2014 г.

Проведен ретроспективный анализ результатов фотодинамической терапии 122 пациентов с центральным раком легкого.

В исследование были включены пациенты, отвечающие следующим условиям: морфологически подтвержденный центральный рак легкого, статус по шкале ECOG не больше 2.

Мужчин было 112, женщин – 10. Средний возраст составил 60,4 года.

Гистологическая структура была следующей: плоскоклеточный рак был у 88 (70,4%) пациентов, аденокарцинома – у 9 (7,2%), мелкоклеточная карцинома – у 12 (9,6%), немелкоклеточная карцинома – у 7 (5,6%), карциноид – у 5 (4%), недифференцированный рак – у 1 (0,8%).

Распределение больных по стадиям представлено в таблице 1. Определение стадии заболевания осуществлялось в соответствии с международной классификацией, рекомендованной ВОЗ (2002).

Таким образом, более 80% пациентов страдали III и IV стадией центрального рака легкого.

По локализации поражение правого главного бронха было у 15 пациентов (12%), левого главного бронха – у 24 (19,2%), промежуточного бронха правого легкого – у 11 (8,8%), правого верхнедолевого бронха – у 14 (11,2%), правого нижнедолевого бронха – у 10 (8%), правого среднедолевого бронха – у 4 (3,2%), левого верхнедолевого

бронха – у 32 (25,6%), левого нижнедолевого бронха – у 14 (11,2%). Три пациента были с первично-множественными центральными опухолями легкого: 1 пациент – центральный рак средней доли правого легкого IIIA ст, центральный рак нижней доли левого легкого IB ст, 2 пациент – центральный рак правого главного бронха IIIA ст, центральный рак верхней доли левого легкого IA ст, 3 пациент – центральный рак нижней доли левого легкого IB ст, центральный рак верхней доли правого легкого IV ст.

У 64 (52,5%) пациентов с центральным раком легкого размеры опухоли составили от 1 до 5 см, у 26 (21,3%) – от 5 до 8 см, у 32 (26,2%) пациентов опухоль была более 8 см.

ФДТ проводилась с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда («Фотолон», «Радахлорин») в дозе 1,4 -2,1 мг/кг массы тела. Облучение проводили лазерными терапевтическими установками «Лакта-милон» и «Латус» длиной волны 662 нм. Мощность подаваемой дозы составляла 0,8 - 1,5 Вт, плотность энергии лазерного излучения 200-300 Дж/см². Границы поля облучения формировались с захватом здоровых тканей - не менее 5 мм от видимой границы опухоли. Облучение проводилось путем подведения гибкого моноволоконного кварцевого торцевого световода диаметром 400 или 600 мкм, или световода с микролинзой на конце через биопсийный канал бронхоскопа. Выбор световода, количество полей облучения определялись от размера, локализации и формы опухолевого процесса. Эндоскопические процедуры проводили через 2,5-3 часа после внутривенного введения фотосенсибилизатора. Для обезболивания использовали местную анестезию лидокаином. Эффективность процедуры фотодинамической терапии оценивали по следующим критериям: 1) динамика жалоб (кашель, одышка, кровохарканье); 2) эндоскопическая картина; 3) рентгенологическая картина; 4) показатели ФИЛ. Контрольные исследования проводились через 4-5 недель после ФДТ. При неудовлетворительном эффекте процедура ФДТ повторялась.

После ФДТ через 3-4 недели первичным больным в соответствии с показаниями проводилось соответствующее противоопухолевое лечение.

Результаты и обсуждение

При раке легкого эффективность ФДТ оценивалась по изменению жалоб пациентов на одышку, кашель, кровохарканье. Данные приведены в таблице 2.

Таким образом, улучшение достигнуто по всем исследуемым проявлениям заболевания, что подтверждает положительный симптоматический эффект ФДТ.

Таблица 2. Динамика симптомов рака легкого после ФДТ.

| Симптом | Количество больных (всего) | | Исчезновение | | Уменьшение | | Без эффекта | | Усиление | |
|---------------|----------------------------|--------|--------------|-------|------------|--------|-------------|--------|----------|-------|
| | п | % | п | % | п | % | п | % | п | % |
| Одышка | 99 | 82,17% | 1 | 0,83% | 82 | 68,06% | 12 | 9,96% | 4 | 3,32% |
| Кашель | 106 | 87,98% | 5 | 4,15% | 81 | 67,23% | 16 | 13,28% | 4 | 3,32% |
| Кровохарканье | 14 | 11,62% | 0 | 0 | 12 | 9,96% | 1 | 0,83% | 1 | 0,83% |

Таблица 3 Динамика показателей спирометрии после ФДТ.

| Показатель | Прирост | Уменьшение | Без изменений |
|------------|---------|------------|---------------|
| ЖЕЛ | 67(55%) | 37(30%) | 18(15%) |
| ОФВ1 | 73(60%) | 37(30%) | 12(10%) |

Объективным подтверждением положительного эффекта ФДТ являются данные спирометрии, представленные в таблице 3.

Прирост ЖЕЛ в среднем составил 13,35%, ОФВ1 – 18,4%, при этом уменьшение ЖЕЛ и ОФВ1 зарегистрированное у 30% исследуемых составили 14% и 12,55% соответственно.

Таким образом, можно говорить об улучшении бронхиальной проходимости и увеличении жизненной емкости легких после ФДТ у большинства исследуемых.

При рентгенографии (рис. 1: а, б, в) положительная рентгенологическая динамика в виде увеличения просвета бронхов, разрешения ателектаза и уменьшения вентиляционных нарушений была выявлена у 72 % больных с различными рентгенологическими симптомами вентиляционной недостаточности, что свидетельствует о положительном эффекте ФДТ. На рисунке 1а представлена срединная томограмма (срез на 11,5 см), на которой визуализируется увеличение просвета левого главного бронха

после ФДТ, а на рисунке 1б,в зафиксировано улучшение пневматизации нижней доли после ФДТ. У 28% пациентов изменений при рентгенологическом контроле не выявлено либо выявлена отрицательная динамика.

Наибольшей информативностью в отношении непосредственной эффективности ФДТ обладает эндоскопическое исследование, которое выполнялось больным через 4-5 недель после ФДТ. Развитие реакции ткани на лазерное воздействие отмечалось уже в процессе выполнения процедуры. В последующем выраженность изменений нарастала и достигала максимального развития к 4-6 неделе, когда на смену некрозу приходили репаративные, фиброзные и рубцовые изменения (рис. 2: а, б, в). На рисунке 2 а,в опухоль бронха уменьшилась в размере, зарубцевалась, так же визуализируются фиброзные изменения; на рисунке 2б визуализируется опухоль, обтурирующая просвет главного бронха, к опухоли подведен световод; через 4 недели после ФДТ опухоль уменьшилась в размерах, визуализируется реканализованный просвет главного бронха, фиброзные наложения.



а. Срединная томограмма



б. Обзорный снимок



в. Боковой снимок до и после ФДТ.

Рис. 1. Рентгенологический контроль до и после ФДТ.



а. эндоскопический контроль до и через 4 недели после ФДТ.



б. эндоскопический контроль до и через 4 недели после ФДТ.



в. эндоскопический контроль до и через 4 недели после ФДТ.

Рис. 2. Эндоскопический контроль до и после ФДТ.

Таблица 4. Результаты эндоскопического контроля после ФДТ центрального рака легкого.

| Локализация | ПВП | | ЧВП | | ОЭ | |
|-------------|-----|-------|-----|-------|----|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| ВДБ* | 9 | 7,2% | 26 | 20,8% | 12 | 9,6% |
| СДБ | 0 | 0 | 3 | 2,4% | 1 | 0,8% |
| НДБ | 3 | 2,4% | 12 | 9,6% | 9 | 7,2% |
| ГБ, ПБ | 2 | 1,6% | 35 | 28% | 13 | 10,4% |
| Всего | 14 | 11,2% | 76 | 60,8% | 35 | 28% |

*ВДБ-верхнедолевой бронх, СДБ-среднедолевой бронх, НДБ-нижнедолевой бронх, ГБ-главный бронх, ПБ-промежуточный бронх.

Оценивая эндоскопическую картину после ФДТ (таблица 4), мы ориентировались на процент уменьшения размеров экзофитного компонента опухоли. За полное

восстановление проходимости (ПВП) бронха условно принимали уменьшение на 50% и более размеров экзофитного компонента опухоли, частичное восстановление

проходимости (ЧВП) – менее 50%. При отсутствии эффекта (ОЭ) или отрицательном эффекте ФДТ опухоль не меняла размеров, формы, структуры или увеличивалась в размерах.

Исходя из данных таблицы 3 следует, что у 72% пациентов зафиксировано увеличение просвета стенозированных бронхов после ФДТ (ПВП 11,2%, ЧВП 60,8%), у остальных 28% исследуемых изменений не выявлено или выявлена отрицательная динамика.

Таким образом, улучшение достигнуто по всем исследуемым проявлениям заболевания, что подтверждает положительный паллиативный эффект ФДТ.

Фотодинамическая терапия пациентов со стенозирующим центральным раком легкого обладает хорошим паллиативным эффектом, который проявляется улучшением функциональных показателей дыхательной системы, положительной динамикой при рентгенологическом и эндоскопическом контроле.

Выводы

Таким образом, можно утверждать, что ФДТ является достаточно эффективной при лечении злокаче-

ственных стенозирующих опухолей бронхов. Метод не сопряжен со значительными техническими трудностями, обладает выраженной паллиативной эффективностью, безопасен. ■

Гатьятон Рудольф Рашитович, очный аспирант кафедры онкологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ, врач-онколог отделения торакальной онкологии ГБУЗ ЧОКОД, г. Челябинск; Важенин Андрей Владимирович, проф., д.м.н., член-корр. РАН, главный врач ГБУЗ ЧОКОД, г. Челябинск; Яйцев Сергей Васильевич, проф., д.м.н., заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ, г. Челябинск; Лукин Андрей Александрович, к.м.н., заведующий отделением торакальной онкологии ГБУЗ ЧОКОД, г. Челябинск; Гялов Ханахмед Ярахмедович, к.м.н., заведующий центром фотодинамической терапии ГБУЗ ЧОКОД, г. Челябинск; Кулаев Константин Иванович, заведующий эндоскопическим отделением ГБУЗ ЧОКОД, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Гатьятон Рудольф Рашитович, адрес: Челябинская область, г. Челябинск, ул. Трашутина, д. 33, кв. 29, телефон 89514507296, e-mail: gat_rud@mail.ru

Литература:

1. Чиссов В.И., Давыдов М.И. Онкология: национальное руководство - М: ГЭОТАР-Медиа, 2013. –1072 с.
2. Cai XJ, Li WM, Zhang LY, Wang XW, Luo RC, Li LB. Photodynamic therapy for intractable bronhial lung cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, 2013. P.: 672-676.
3. Ji W, Yoo JW, Bae EK, Lee JH, Choi CM. The effect of Radochlorin PDT in advanced NSCLC: a pilot study. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy.* 2013; 10(2): 120-6.
4. Ratko TA, Vats V, Brock J, Ruffner BW, Aronson N. Local Nonsurgical Therapies for Stage I and Symptomatic Obstructive Non-Small-Cell Lung Cancer Rocville (MD): Agency for Healthcare and Quality (US), 2013. Report № 13-EHC071-EF.
5. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии. *Практическая онкология.*–2007 г.-№4.-С. 204-210.
6. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. *Photodynamic therapy. Journal of the national cancer institute.*–Oxford, 1998.–Vol. 90.–P. 486-489.