

Проблемы здравоохранения

УДК 616.24-006.6-085.831

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Р.Р. Гатьятов, С.В. Яйцев, Х.Я. Гюлов, А.А. Лукин, К.И. Кулаев, К.Г. Утин

Цель исследования – оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении центрального рака легкого. 31 пациент с центральным раком легкого I–IV стадии был включен в исследование. Эндобронхиальная ФДТ проводилась с лазером длиной волны 662 нм путем подведения гибкого моноволоконного кварцевого торцевого световода через биопсийный канал фибробронхоскопа после 2,5–3 ч после внутривенного введения фотосенсибилизатора «фотолон» или «радахлорин». Через 3–6 недель после первичного лазерного лечения проводился контроль изменений жалоб пациента, показателей функции легких, эндоскопический и рентгенологический контроль. Более 80 % исследуемых отметили уменьшение или исчезновение ранее предъявленных жалоб: одышки, кашля, кровохарканья; 13 % – не отметили каких-либо изменений после ФДТ. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) увеличилась на 380–420 мл, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) – на 27–30 %. При эндоскопическом и рентгенологическом контроле наблюдалась положительная динамика в виде реканализации просвета бронхов, разрешения ателектаза и уменьшения вентиляционных нарушений у 75 % исследуемых.

Таким образом, можно утверждать, что ФДТ является достаточно эффективной при лечении злокачественных центральных опухолей легких. Метод не сопряжен со значительными техническими трудностями, обладает выраженной симптоматической эффективностью, безопасен.

Ключевые слова: эндобронхиальный рак легкого, фотодинамическая терапия, фотолон, радахлорин.

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.

Для преодоления этих трудностей необходимо более широко использовать новые методы противоопухолевого лечения, в частности возможности фотодинамической тера-

пии (ФДТ). В единичных 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 [2–4].

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

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов терапии 31 пациента с центральным раком легкого, лечившихся с 2009 по 2013 г. в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере.

В исследование были включены пациенты, отвечавшие следующим условиям: морфологически подтвержденный рак легкого, статус по шкале ECOG не больше 2. Показаниями были рецидив заболевания после проведенного радикального лечения – 1 пациент, реканализация просвета обтурированного бронха в плане комбинированного лечения – 28, в двух случаях ФДТ стала единственным методом лечения.

Мужчин было 28, женщин – 3. Средний возраст составил 59 лет. Плоскоклеточный рак легкого был у 22 (71 %) пациентов, аденокарцинома – у 4 (13 %), мелкоклеточная карцинома – у 2 (6,5 %), немелкоклеточная карцинома – у 2 (6,5 %), типичный карциноид – у 1 (3,2 %). Распределение больных по стадиям было следующим: 1в стадия – 2 пациента, 2в стадия – 2, 3а стадия – 10, 3в стадия – 6, 4 стадия – 9. Два пациента были с первично-множественными опухолями легкого: 1 пациент – центральный рак средней доли правого легкого IIIA ст, центральный рак нижней доли левого легкого IVB ст, 1 пациент – центральный рак правого главного бронха IIIA ст, центральный рак верхней доли левого легкого IA ст. По локализации: поражение правого главного бронха было у 9 пациентов, левого главного бронха – у 5, промежуточного бронха правого легкого – у 1, правого верхнедолевого бронха – у 3, правого нижнедолевого бронха – у 5, правого среднедолевого бронха – у 2, левого верхнедолевого бронха – у 5, левого нижнедолевого бронха – у 3.

Эффективность процедуры фотодинамической терапии оценивали по следующим критериям: 1) динамика жалоб; 2) эндоскопическая картина; 3) рентгенологическая картина; 4) оценка изменений ФИЛ. Контрольные

исследования проводились через 3–6 недель после ФДТ.

Эндобронхиальная ФДТ проводилась с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда («фотолон», «радахлорин») в дозе 1,4–2,1 мг/кг массы тела. Облучение проводили лазерными терапевтическими установками «Лахта-милон» и «Латус» длиной волны 662 нм. Мощность подаваемой дозы составляла 0,8–1,5 Вт плотность энергии лазерного излучения 200–300 Дж/см². Облучение проводилось путем подведения гибкого моноволоконного кварцевого торцевого световода диаметром 400 или 600 мкм, или световода с микролинзой на конце. Выбор световода, количество полей облучения определялись от размера, локализации и формы опухолевого процесса. Эндобронхиальные процедуры проводили с помощью системы «OLYMPUS EVIS Exera BF-Q180» через 2,5–3 ч после внутривенного введения фотосенсибилизатора.

Результаты: клинически реализация эффекта ФДТ оценивалась по изменению симптомов заболевания: одышки, кашля, кровохарканья.

Уменьшение одышки отметили 25 пациентов, отсутствие эффекта – 3, уменьшение кашля – 23 пациента, у 4 – кашель прекратился. Кровохарканье прекратилось у 2 пациентов, у 1 – уменьшилось.

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

Объективным подтверждением положительного эффекта ФДТ являются данные эндоскопического и рентгенологического контроля, спирометрии.

Так, наиболее показательным является восстановление 24–28 % утраченной вследствие опухолевого стеноза жизненной емкости легких, а также увеличение ОФВ1 примерно на 27–30 %. Среднее увеличение ЖЕЛ после ФДТ в группе больных с бронхиальной обструкцией и ателектазом легкого, доли или сегментов легкого составило 380–420 мл.

При рентгенографии (рис. 1) положительная рентгенологическая динамика в виде увеличения просвета бронхов, разрешения ателектаза и уменьшения вентиляционных нарушений была выявлена у 75 % больных с различными рентгенологическими симптомами вентиляционной недостаточности, что

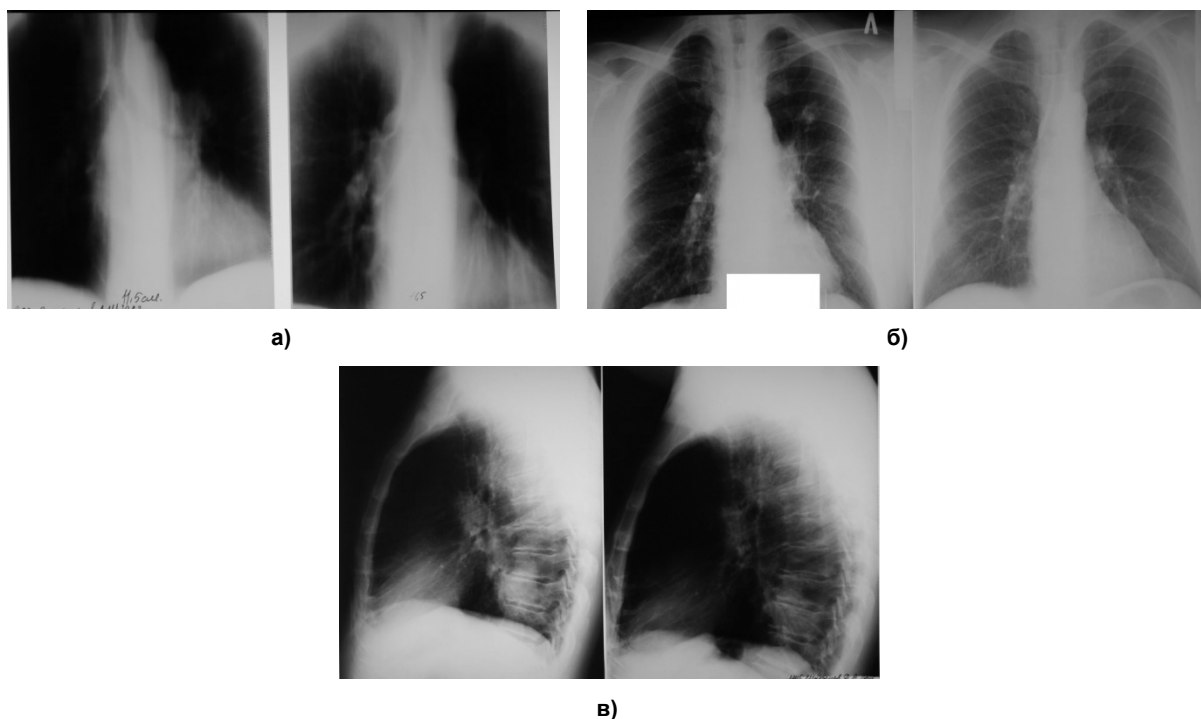


Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки до и после ФДТ: а – срединная томограмма до ФДТ и через 4 недели; б – обзорный снимок до и после ФДТ; в – боковой снимок до и после ФДТ

свидетельствует о выраженном положительном эффекте ФДТ.

Наибольшей информативностью в отношении непосредственной эффективности ФДТ обладает эндоскопическое исследование, которое выполнялось больным через 3–6 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). На рис. 2, а, в опухоль бронха уменьшилась в размере, зарубцевалась, также визуализируются фиброзные изменения; на рис. 2, б визуализируется опухоль, обтурирующая просвет главного бронха, к опухоли подведен световод; через 4 недели после ФДТ опухоль уменьшилась в размерах, визуализируется реканализированный просвет главного бронха, фиброзные наложения.

Обсуждение. Фотодинамическая терапия пациентов с центральным раком легкого обладает выраженной симптоматической эффективностью, которая проявляется улучшением функциональных показателей дыхательной системы. В нашем исследовании ФДТ позволила 4 пациентам планировать хирурги-

ческое лечение, 25 пациентам – планировать или продолжить химиотерапию и/или лучевую терапию, в 2 случаях ФДТ явилась самостоятельным методом лечения.

Выводы. Таким образом, можно утверждать, что ФДТ является достаточно эффективной при лечении злокачественных центральных опухолей легких. Метод не сопряжен со значительными техническими трудностями, обладает выраженной симптоматической эффективностью, безопасен.

Литература

1. Чиссов, В.И. Онкология: национальное руководство / В.И. Чиссов, М.И. Давыдов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1072 с.
2. *Photodynamic therapy for intractable bronhial lung cancer* / X.J. Cai, W.M. Li, L.Y. Zhang et al. // *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*. – 2013. – P. 672–676.
3. *Local Nonsurgical Therapies for Stage I and Symptomatic Obstructive Non-Small-Cell Lung Cancer* / T.A. Ratko, V. Vats, J. Brock et al. // *Rocville (MD): Agency for Healthcare and Quality (US)*. – 2013. – Report № 13-EHC071-EF.
4. *The effect of Radochlorin PDT in advanced NSCLC: a pilot study* / W. Ji, J.W. Yoo, E.K. Bae et al. // *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*. – 2013 – Vol. 10(2). – P. 120–126.

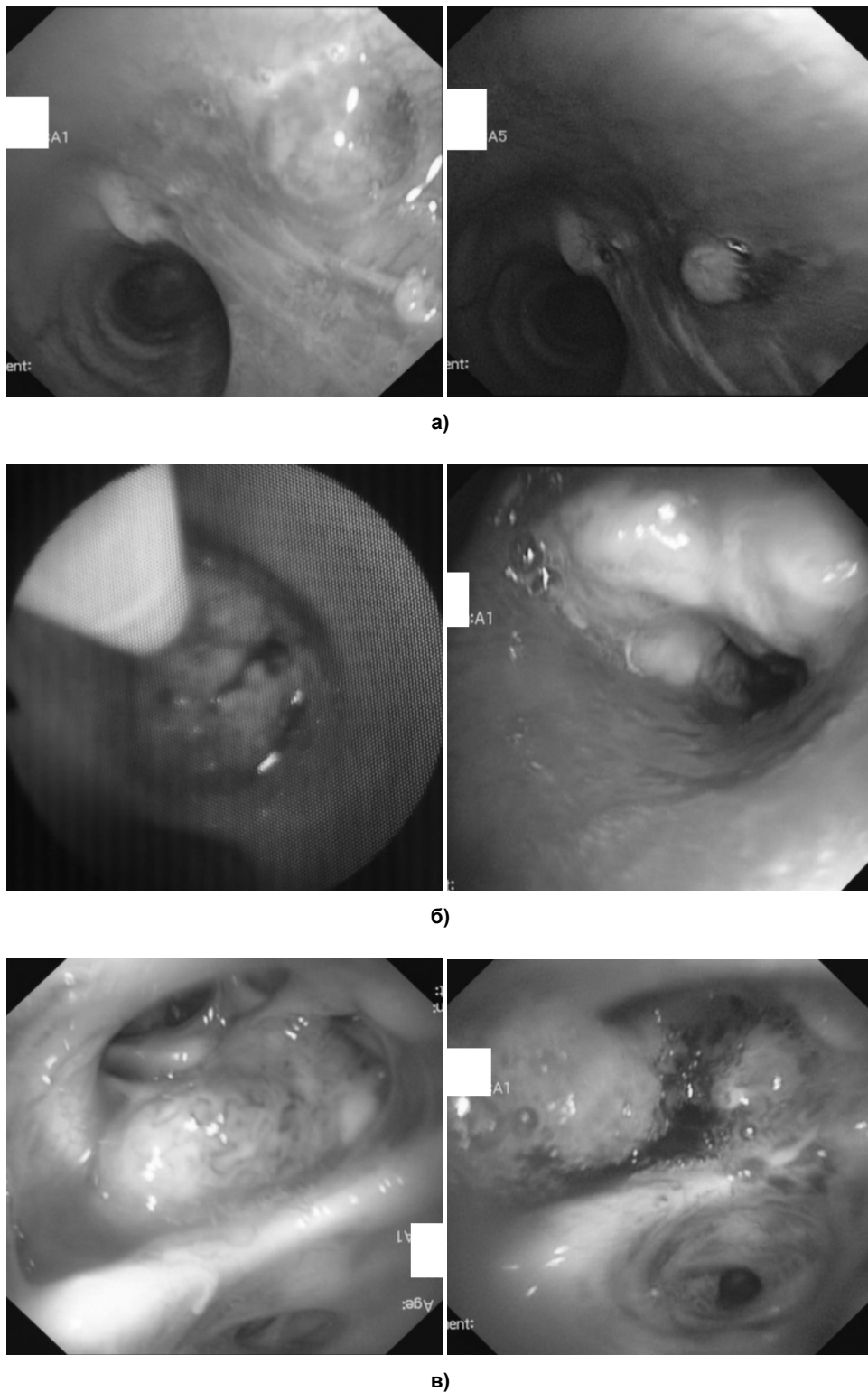


Рис. 2. Эндоскопический контроль до и после ФДТ: а – эндоскопический контроль до и через 3 недели после ФДТ; б – эндоскопический контроль до и через 4 недели после ФДТ; в – эндоскопический контроль до и через 4 недели после ФДТ

5. Гельфонд, М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии / М.Л. Гельфонд // *Практ. онкология.* – 2007. – № 4. – С. 204–210.

6. Dougherty, T.J. Photodynamic therapy / T.J. Dougherty, C.J. Gomer, B.W. Henderson // *J Natl Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 486–489.

Гатятов Рудольф Рашитович, очный аспирант кафедры онкологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, врач-онколог отделения торакальной онкологии, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск), gat_rud@mail.ru.

Ййцев Сергей Васильевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), jaitsev@andex.ru.

Гюлов Ханахмед Ярахмедович, кандидат медицинских наук, заведующий центром фотодинамической терапии, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск), aagulov@mail.ru.

Лукин Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением торакальной онкологии, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск), lukinandrey70@mail.ru.

Кулаев Константин Иванович, заведующий эндоскопическим отделением, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск), Konstant01_chel@mail.ru.

Утин Константин Геннадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), utin2000@mail.ru.

Поступила в редакцию 11 сентября 2014 г.

Bulletin of the South Ural State University
Series "Education, Healthcare Service, Physical Education"
2014, vol. 14, no. 4 pp. 42–47

THE EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY FOR ENDOBRONCHIAL LUNG CANCER

R.R. Gatyatov, South Ural State Medical University, Department of Oncology, Chelyabinsk, Russian Federation, gat_rud@mail.ru,

S.V. Yaitsev, South Ural State Medical University, Department of Oncology, Chelyabinsk, Russian Federation, jaitsev@yandex.ru,

H.Y. Gyulov, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation, aagulov@mail.ru,

A.A. Lukin, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation, lukinandrey70@mail.ru,

K.I. Kulaev, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation, Konstant01_chel@mail.ru,

K.G. Utin, South Ural State Medical University, Department of Oncology, Chelyabinsk, Russian Federation, utin2000@mail.ru

The objective of the research was to investigate the effectiveness photodynamic therapy (PDT) for endobronchial lung cancer. Thirty one patients with central lung cancer stages I–IV were included in the study. Endobronchial PDT was performed with 662 nm laser light delivered through cylinder diffusing tip quartz fibers that was passed through the biopsy channel of a flexible endoscope 2.5–3 h after intravenous injection of the photosensitizer photolon or radachlorin (1.4–2.1 mg/kg body weight). After 3–6 weeks the initial laser treatment we performed control of changes in the patient's complaints, lung function, and also performed endoscopic and radiological control. More than 80 % of the examined noted a decrease or disappearance of previously presented complaints: dyspnea, cough, hemoptysis; 13 % – did not find any changes after PDT. Vital capacity (VC) increased by 380–420 ml, forced expiratory volume in 1 second (FEV1) – by 27–30 %. Endoscopic and X-ray examination showed positive dynamics in the form of recanalization of the lumen of the bronchi, atelectasis and reduced ventilation abnormalities in 75 % of subjects.

PDT of endobronchial lung cancer effectively reduces the amount of lumen obstruction, and improves the patient's quality of life. It may be an effective palliative treatment with minor side effects on patients with advanced bronchial lung cancer.

Keywords: endobronchial lung cancer, photodynamic therapy, photolon, radachlorin.

References

1. Chissov V.I., Davydov M.I. *Onkologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Oncology. National Leadership]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013. 1072 p.
2. Cai X.J., Li W.M., Zhang L.Y., Wang X.W., Luo R.C., Li L.B. Photodynamic Therapy for Intractable Bronchial Lung Cancer. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*, 2013, pp. 672–676.
3. Ratko T.A., Vats V., Brock J., Ruffner B.W., 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 no. 13-EHC071-EF.
4. Ji W., Yoo J.W., Bae E.K., Lee J.H., Choi C.M. The effect of Radochlorin PDT in advanced NSCLC: a pilot study. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*, 2013, Vol. 10 (2), pp. 120–126.
5. Gel'fond M.L. [Photodynamic Therapy in Oncology]. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical Oncology], 2007, no. 4, pp. 204–210. (in Russ.)
6. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. Photodynamic Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998, vol. 90, pp. 486–489.

Received 11 September 2014