

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК МЕТОД УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Рагулин Ю.А., Каплан М.А., Медведев В.Н., Капинус В.Н., Петерс В.В.
ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, г.Обнинск

В работе приведены непосредственные результаты фотодинамической терапии центрального рака легкого. Показана высокая лечебная эффективность процедуры, а также необходимость ее более широкого использования в комбинированном лечении больных раком легкого.

Проблема лечения рака легкого является одной из важнейших в онкологии. Основные сложности обусловлены запущенностью впервые выявленных случаев заболевания, наличием и тяжестью осложнений, возрастом пациентов и сопутствующими заболеваниями. Несмотря на достижения современной онкологии, результаты лучевого и комбинированного лечения рака легкого остаются неудовлетворительными. Поэтому необходима разработка и внедрение новых терапевтических методов, которые позволят проводить комбинированное лечение большему количеству больных и улучшать его результаты. В последние десятилетия в легочной онкологии быстрыми темпами идет разработка методов интрабронхиальной терапии и хирургии с использованием современных достижений гибкой эндоскопической аппаратуры и лазерной техники. Возможности их расширились при появлении фотодинамической терапии (ФДТ). 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, термическому воздействию поглощенных квантов света, цитокиновым реакциям [5,9]. Несомненными достоинствами данного метода лечения являются избирательность поражения опухоли и возможность многократного повторения лечебной процедуры [1,4]. К настоящему времени накоплен определенный опыт применения ФДТ в лечении больных раком легкого. ФДТ может успешно применяться для флуоресцентной диагностики опухоли в случае эндоскопических трудностей определения границ опухоли и выявления новых очагов [2,5]. При лечении ранних форм рака легкого у больных, имеющих противопоказания к лучевому и хирургическому лечению, ФДТ является методом выбора [3,7]. Ряд исследований посвящен сравнительной оценке эффективности способов паллиативного лечения с целью реканализации просвета обтурированного бронха, а также возможностям уменьшения изнуряющих больного симптомов - кашля и одышки. Pass et al. показали преимущества фотодинамической терапии в решении данных задач перед неодимовым ИАГ лазером [6]. ФДТ также рассматривается как метод предоперационного лечения, с целью увеличения операбельности и сокращения объема резекции, увеличения абластики хирургического вмешательства. У больных со сниженными функциональными возможностями возможно проведение фотодинамической терапии ранних форм периферического рака легкого [8]. Таким образом, множество разноплановых работ в данном направлении диктует необходимость продолжения исследований по возможности применения фотодинамической терапии в лечении рака легкого. Это касается систематизации имеющихся данных, определения показаний к проведению лечения и поиска оптимального места ФДТ в комбинированном

лечении рака легкого, которые основываются на современных постулатах экспериментальной и клинической онкологии.

Цель исследования. Оценить непосредственные результаты фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда при лечении центрального рака легкого. Определить непосредственный вклад ФДТ в результаты комбинированного лечения центрального рака легкого путем сравнения непосредственных рентгенологических результатов терапии.

Объект и методы исследования: В клинике ГУ МРНЦ РАМН проведена ФДТ 41 больному центральным раком легкого. За 2 часа до процедуры больным внутривенно капельно вводился фотосенсибилизатор хлоринового ряда (Фотолон, Фотодитазин) в дозе 0,7-1,9 мг/кг. Для проведения ФДТ использовали лазерные терапевтические установки, генерирующие лазерное излучение с длиной волны, соответствующей спектру поглощения фотосенсибилизатора, мощность подаваемой дозы составляла от 0,4 Вт до 1,6 Вт, плотность энергии лазерного излучения 100-300 Дж/см². Для подведения лазерного луча к опухоли использовали кварцевые волоконные световоды с торцевым типом дистального конца и с микролинзой. Количество полей облучения определялось в зависимости от размеров и локализации опухоли. Эндоскопические процедуры выполняли с помощью видеоинформационной системы OLYMPUS EVIS Exera 160. Для обезболивания использовали местную анестезию лидокаином и общую седацию.

С целью оценки непосредственного вклада ФДТ в результаты комбинированного лечения была сформирована группа из 24 больных центральным раком легкого, имевших обтурационные вентиляционные нарушения, которым ФДТ проводилась перед лучевой терапией с целью реканализации бронха и восстановления пневматизации легочной ткани. В качестве контрольной группы использовались результаты лечения 26 больных центральным раком легкого с аналогичной местной распространенностью процесса, получавших только лучевую терапию. Всем больным лучевая терапия проводилась по методике дробления дневной дозы 2,5 Гр на две фракции 1 Гр и 1,5 Гр с интервалом 4-5 часов. Контрольное рентгенологическое исследование выполнялось при достижении СОД-45-50Гр. Эффективность ФДТ оценивали по степени восстановления пневматизации легочной ткани.

Результаты: Непосредственные результаты удалось проследить у 37 пациентов. Сроки наблюдения за больными составляют от 5 суток до 3 лет. В качестве оценки проведенного лечения использовали данные бронхоскопии, спирометрии, рентгенологическую картину, а также динамику жалоб больного. При бронхоскопии через 5-7 дней у 8-ми (21,6%) больных отмечался поверхностный некроз опухоли, у 27-ми (73%) глубокий некроз опухолевой ткани, у шести из них повреждение окружающей здоровой ткани у 2-х больных реакции со стороны опухолевой ткани не наблюдалось. При этом же исследовании, выполненном через месяц после ФДТ, у 23 (62,2%) произошла полная регрессия экзофитного компонента опухоли, у 12 (32,4%) отмечалась частичная регрессия, у 2-х больных уменьшения опухоли не выявлено. В случаях, если плотность энергии лазерного излучения (Е) была меньше 200 Дж/см², то частота выраженных некротических изменений, отмеченная через 5-7 дней после ФДТ, была отмечена у 5 (45%) из 11 больных, после подведения дозы 200 и более Дж/см² составила 84,6 % (22 из 26 больных). Сходные результаты были получены после оценки степени регрессии опухоли через 1 месяц после ФДТ: полная регрессия при Е менее 200 Дж/см² достигнута у 2 (18,2%) из 11 больных, при Е большей или равной 200 Дж/см² - у 21 (80,8%) из 26 больных (p<0,05).

Клинически реализация эффекта фотодинамической терапии проявлялась в полном прекращении кровохарканья у 75% больных, уменьшение кашля отметило

55 % больных, уменьшение одышки – 47% больных, имевших данные симптомы. Положительная рентгенологическая динамика в виде разрешения ателектаза и устранения вентиляционных нарушений отмечалась в 84 % случаев. Спирометрия до и после процедуры ФДТ проводилась 14 больным с опухолевой обтурацией крупных бронхов. У 4 больных с опухолевым стенозом главного бронха увеличение жизненной емкости легких после процедуры ФДТ составляло от 6 до 33 % (в среднем 20%), у 8 больных при обтурации долевого бронха от 3 до 9 % (в среднем 6).

У всех больных введение фотосенсибилизатора протекало без побочных реакций, и переносимость этих фармпрепаратов была удовлетворительной. Проявлений кожной фототоксичности при соблюдении светового режима в течение 3 суток после ФДТ не наблюдали. Наиболее часто встречающимися осложнениями процедуры ФДТ являются местные воспалительные процессы. Из 39 наблюдаемых больных у 5 развилась пневмония легкой степени тяжести течения, сопровождавшаяся характерной клинической и рентгенологической симптоматикой. У 4 больных - эндобронхит, проявлявшийся усилением кашля, увеличением количества отделяемой мокроты, повышением температуры тела до субфебрильных цифр, при эндоскопическом исследовании определялась очаговая отечность и гиперемия слизистой бронхов на стороне поражения. В ходе выполнения исследования для снижения частоты воспалительных осложнений нами было принято решение использовать антибиотики широкого спектра действия сразу после процедуры ФДТ в течение 5-7 суток, что в значительной степени позволило уменьшить бронхитов и пневмоний.

При оценке непосредственного вклада ФДТ в результаты комбинированного лечения положительная рентгенологическая динамика была достигнута у 17 (65,4%) больных группы ЛТ и у 20 (83,3%) группы ЛТ+ФДТ. Разрешение ателектаза с полным восстановлением пневматизации наблюдалось у 4-х больных из 10-ти (40%) группы ФДТ+ЛТ, в то время как в контрольной группе данное событие отмечено лишь в 2-х случаях из 10-ти (20%). Отсутствие эффекта и отрицательная динамика были зафиксированы у 9 (34,6%) больных группы №1, в группе №2 нарастания вентиляционных расстройств не наблюдалось, отсутствие динамики отмечено у 4-х (16,7%). Осложнения (пневмонии) наблюдались у 3-х (15%) больных в группе ЛТ+ФДТ и у 2-х (7,7%) в группе ЛТ. Однако, при анализе частоты осложнений в группе ЛТ+ФДТ отмечено, что у 14 пациентов, которые сразу после ФДТ получали антибактериальную терапию, пневмония развилась только в одном случае (7,1%).

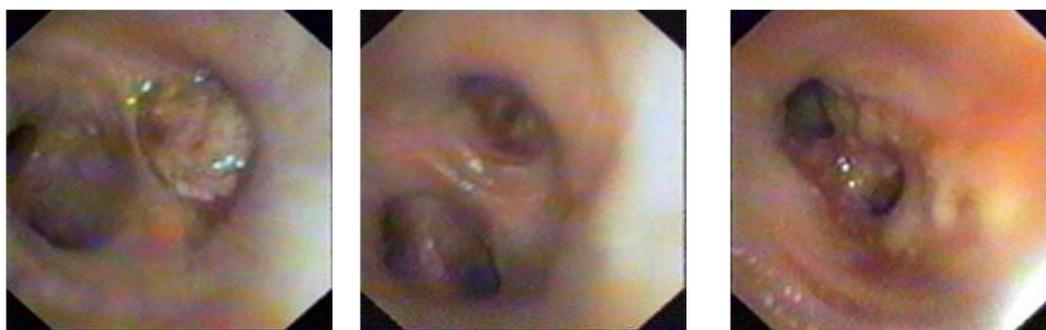


Рисунок. Эндоскопическая картина полной регрессии экзофитного компонента опухоли после ФДТ.

а

б

в

а - эндоскоп в левом главном бронхе, экзофитный компонент опухоли (помечен стрелкой) обтурирует левый верхнедолевой бронх;

б - эндоскоп в левом главном бронхе, полная регрессия опухоли, восстановление просвета левого верхнедолевого бронха (помечен стрелкой);

в - эндоскоп в левом верхнедолевом бронхе, стенка бронха покрыта некротическими тканями, видны устья сегментарных и субсегментарных бронхов.

Выводы: Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда может быть эффективно применена для устранения экзофитного компонента опухоли, восстановления проходимости бронхиального дерева. Применение дозы 200 Дж/см² и более вызывает достоверно большее число полных регрессий, чем применение дозы меньшей 200 Дж/см², 18,2% и 80,8% соответственно (p<0,05). Уменьшение кашля, одышки, кровохарканья, улучшает общее состояние больных, создает предпосылки для проведения лучевой и химиотерапии. ФДТ должна более широко применяться для лечения остаточных и рецидивных опухолей, а также при невозможности проведения радио- и/или химиотерапии. Использование ФДТ перед лучевой терапией у больных с опухолевой обтурацией бронхов способно улучшить непосредственные результаты комбинированного лечения.

1. Куценко В.В., Гамалея Н.Ф. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей // Онкология (Украина, Киев) – 2003. – №1. – С. –69 – 73.

2. Сажин В.П., Коган Д.А., Глуздаков А.А. и др. Опыт применения фотодинамической терапии злокачественных новообразований // Рос. онкол. журн. – 2003. - № 4. – С. 33 – 35.

3. Странадко Е.Ф., Скобелкин О.К., Ворожцов Г.Н. и др. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии // Рос. онкол. журн. – 1998. - № 4. - С. 13-18.

4. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. и др. Современные возможности и перспективы эндоскопической хирургии и фотодинамической терапии злокачественных опухолей // Рос. онкол. журн. – 1998. - № 4. – С. 4 – 12.

5. David Ost. Photodynamic Therapy in Lung Cancer // Oncology – 2000. – Vol. 14, No 3. – P. 379-391.

6. Harvey I. Pass Photodynamic Therapy for palliation of locally advanced lung cancer // Oncology – 1999. - Vol 13, No 5. – P – 608 - 613.

7. Kato H., Okunaka T., Shimatani H. Photodynamic therapy for early-stage bronchogenic carcinoma // J. Clin. Laser Med. Surg. -1996. – Vol. – 14. – P. 235-238.

8. Okunaka T., Kato H., Tsutsui H. et al. Photodynamic therapy for peripheral lung cancer // Lung Cancer – 2004. – Vol. 43 - P. - 77-82.

9. Wieman T.J., Mang T.S., Fingar V.S., et al. Effects of photodynamic therapy on blood flow in normal and tumor vessels // Surgery - 1988. - Vol. 104. – P. 512-517.

The photodynamic therapy with chlorine photosensitizers on patients with central lung cancer is carried out. PDT with chlorine photosensitizers gives good results of a treatment central lung cancer with bronchial obstruction. PDT combined with radiotherapy may give opportunity to improve results of a treatment.