

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-006.6-089

Н.А. Яицкий¹, В.А. Герасин², С.В. Орлов², А.Б. Бутенко², В.П. Молодцова²,
А.В. Деревянко², Л.В.Стельмах², М.А. Уртенкова², А.В. Герасин¹

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

¹ Кафедра госпитальной хирургии № 1 (зав. — академик РАМН Н.А. Яицкий); ² Научно-исследовательский институт пульмонологии (дир. — проф. М.М. Илькович); «ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, рак легкого, бронхоскопия.

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) — малоинвазивный метод лечения злокачественных новообразований, который может комбинироваться с химио- и лучевой терапией, а также с различными бронхоскопическими вмешательствами (включая электролазерные, крио- и аргонплазменные). Применение ФДТ в лечении злокачественных новообразований основывается на их свойстве накапливать гематопорфириновые фотосенсибилизаторы, активация которых под воздействием лазерного излучения соответствующей длины волны приводит к образованию синглетного кислорода, свободных радикалов, разрушению клеточных мембран, некрозу и рассасыванию опухолевой ткани [8]. Для лечения рака легкого ФДТ нашла применение в условиях бронхоскопии, обеспечивающей подведение световода и передачу лазерного луча непосредственно к месту расположения опухоли. Клиническое внедрение ФДТ получила с 1980-х годов, когда было показано, что данный метод позволяет полностью удалить рак бронхов на ранних стадиях развития [1]. В поздних стадиях заболевания ФДТ за счет разрушения ткани новообразования обеспечивает уменьшение стенозирования бронхов опухолью, улучшение дыхания и качества жизни [6]. Вместе с тем, К.Мoghissi, К.Dixon [7] в обзорной статье указывают, что, хотя за последние 20 лет появились много публикаций о ФДТ при раке легкого, показавших ее терапевтическую ценность на разных стадиях заболевания, она не стала стандартным методом выбора, несмотря на то, что имеется острая необходимость во внедрении новых лечебных методик в дополнение

к традиционной триаде — хирургии, лучевой и химиотерапии.

Цель работы — определение эффективности бронхоскопической ФДТ при различных стадиях рака легкого.

Материал и методы. Обследовано 20 больных в возрасте 44–77 лет, мужчин — 17, женщин — 3. Первичный бронхогенный рак легкого в поздних (IIIб и IV) стадиях заболевания был диагностирован у 12 больных, в том числе плоскоклеточный рак — у 10, низкодифференцированный — у 2, рак вследствие озлокачествления карциноида — у 1. Метастатический плоскоклеточный рак трахеи и бронхов наблюдался у 2 больных, резидуальный плоскоклеточный рак культи главного бронха — у 1 больного, мукоэпидермоидный рак трахеи — у 1 больной, метастатический рак бронхов — у 1 больной, резидуальный аденокистозный рак трахеи — у 2 больных.

Всем больным произведено полное клиническое обследование, включавшее клинический и биохимический анализы крови, ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, компьютерную томографию, бронхофиброскопию с биопсией бронхов, исследование функции дыхания и др. Показания к ФДТ устанавливались на основании данных бронхофиброскопии, рентгенографии грудной клетки и компьютерной томографии, позволявших установить локализацию, характер роста и распространенность рака легкого.

ФДТ производили во время бронхофиброскопии под местной анестезией. В качестве фотосенсибилизатора использовался фотогем, который вводили внутривенно за 48 ч до воздействия из расчета 2 мг на 1 кг массы тела больного. Для фотодинамического воздействия использовали лазер с длиной волны 630 нм. Бронхофиброскоп вводили в трахею или один из главных бронхов. Гибкий кварцевый световод лазера внутри полиэтиленового катетера проводили через инструментальный канал бронхофиброскопа и устанавливали над эндобронхиальным или инфильтративным разрастанием ткани опухоли. Световое лазерное воздействие на опухолевую ткань осуществлялось в дозе 200 Дж/см². У трех больных использовали интерстициальный способ воздействия с погружением световода в ткань опухоли.

Другими видами лечения, применявшимися в различных комбинациях, были полихимиотерапия (цисплатин, нагельбин, гемзар и другие препараты), лучевая терапия, бронхоскопическая лазерная фотодеструкция и электролазерное удаление опухоли.

ФДТ проводили как метод первичного эндобронхиального воздействия на опухоль у 13 больных, была применена после бронхоскопического удаления эндобронхиального разрастания опухолевой ткани с помощью высокоэнергетического лазера — у 7 больных.

Результаты и обсуждение. После проведения ФДТ в поздних стадиях рака легкого исчезновение бронхоскопических признаков роста опухоли наблюдалось у 4 из 12 больных, в том числе с расправлением ателектаза легкого у 1 из них (рисунок).

У 3 больных с бронхоскопическими признаками эндобронхиального роста плоскоклеточного рака в верхнедолевом или главном бронхе ФДТ проводили на фоне полихимиотерапии. У другого больного раком правого главного, промежуточного и нижнедолевого бронхов, развившемся из озлокачествившегося карциноида, перед ФДТ выполнено бронхоскопическое лазерное удаление эндобронхиального разрастания опухолевой ткани, проведена химиотерапия, а после ФДТ применено лучевое лечение.

Значительное уменьшение бронхоскопических признаков роста опухоли с расширением просветов стенозированных бронхов после ФДТ было отмечено у 5 больных с плоскоклеточным раком и у 1 больной — с метастатическим раком. У этих больных, по данным бронхофиброскопии, наблюдался инфильтративно-эндобронхиальный или эндобронхиальный рост новообразования, а у 1 из них эндобронхиальное разрастание опухоли было удалено путем бронхоскопической лазер-

ной фотодеструкции. Небольшое уменьшение бронхоскопических признаков роста опухоли с незначительным расширением просветов стенозированных бронхов после ФДТ наблюдалось у 3 больных с плоскоклеточным раком и у 1 больного — с низкодифференцированным раком. У этих больных, по данным бронхофиброскопии, выявлялись признаки инфильтративного, т. е. преимущественно перибронхиального роста новообразования.

На более ранней стадии заболевания в результате применения ФДТ полное удаление рака трахеи крупных размеров было достигнуто у 2 больных. У обоих больных рентгеногегативные новообразования располагались в нижней трети трахеи с основанием у устья левого главного бронха, имели эндобронхиальный рост, размеры более 1,5 см, стенозируя трахеальный просвет более чем на $\frac{2}{3}$. Первоначально эндобронхиальные разрастания опухолевой ткани были удалены путем бронхоскопической электроэксцизии и лазерной фотодеструкции. У больного с метастатическим плоскоклеточным раком новообразование в трахее развилось через 2 года после резекции нижней доли левого легкого по поводу первичного рака. Через 2 мес после полной лазерной фотодеструкции опухоли при бронхофиброскопии были выявлены признаки резидуального эндобронхиального роста опухоли, и произведена повторная лазерная фотодеструкция. Через последующие 3 мес было установлено сохранение бронхоскопических признаков резидуального инфильтративного роста рака в месте основания опухоли, подтвержденные путем биопсии. Бронхоскопические признаки новообразования исчезли после ФДТ. Аналогичная динамика данных бронхофиброскопии наблю-



Рентгенограммы грудной клетки больного С., 59 лет. Диагноз: плоскоклеточный рак левого главного бронха (T3N2M0).
а — до лечения — выявляется ателектаз левого легкого; б — после курса фотодинамической терапии — расправление ателектаза.

далась у больной с мукоэпидермоидным раком трахеи. При повторных бронхофиброскопиях в течение 2–4 лет признаки опухоли и деформация хрящевых полуколец трахеи в месте лазерного воздействия отсутствуют.

Метахронный поверхностный рак (*in situ*) межсегментарной шпоры правого верхнедолевого бронха развился после пульмонэктомии по поводу рака левого легкого и проявлялся ограниченной гиперемией и утолщением слизистой оболочки. Бронхоскопические и гистологические признаки резидуального роста опухоли сохранялись через 1 мес после первоначальной лазерной фотодеструкции и последующей ФДТ. После повторного курса ФДТ отмечалось полное исчезновение признаков новообразования при наблюдении в течение 3 лет.

Такой же результат был достигнут у больного с резидуальным плоскоклеточным раком культи главного бронха после расширенной правосторонней пульмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи.

При резидуальном аденокистозном раке трахеи после реконструктивных хирургических вмешательств применение лазерной фотодеструкции, ФДТ и последующего лучевого лечения достигнуто исчезновение бронхоскопических признаков новообразования с поддержанием более 1,5 лет нормальной проходимости дыхательных путей.

Осложнения, связанные с ФДТ, наблюдались у 2 больных в виде легкой кожной реакции на солнечный свет.

Результаты применения бронхоскопической ФДТ для лечения больных с немелкоклеточным раком легкого свидетельствуют, что данный метод даёт лечебный эффект как на ранней, так и на поздней стадии заболевания при различных гистологических формах опухолей.

Как и в опубликованных работах [2, 6, 7], наиболее эффективной ФДТ была у больных на ранней стадии рака легкого, при которой у всех больных достигнуто полное удаление новообразований. K.Furukawa и соавт. [6] отмечают, что полное фотодинамическое удаление рака бронхов без последующего рецидивирования достигается у 92,8% больных при размерах опухоли менее 1,0 см. Приведенные выше результаты лечения больных раком трахеи, размером более 1,5 см, показывают, что полное удаление возможно и при более крупных новообразованиях. L.Freitag и соавт. [5] сообщают, что при бронхогенном немелкоклеточном экзофитном раке достаточно крупных размеров высокой эффективностью обладает ФДТ в комбинации с эндобронхиальным лучевым лечением (брахиотерапией). С помощью этих методов крупные новообразования брон-

хиальных стволов и послеоперационной культи бронхов были полностью удалены у 28 из 32 больных без рецидивирования в сроки от 1 года до 4 лет. Такие же результаты были достигнуты нами у подобных больных при сочетании лазерной фотодеструкции эндобронхиального разрастания опухолевой ткани с последующей ФДТ.

Полное удаление малоинвазивного рака бронха, как правило, достигается в течение одного сеанса ФДТ [6]. Сохраняющийся у отдельных больных резидуальный рост новообразования диагностируется с помощью бронхофиброскопии с биопсией и может потребовать повторного сеанса ФДТ, поэтому является целесообразным регулярный бронхоскопический контроль за состоянием бронхов через 1, 3, а затем через 6 мес после ФДТ.

На поздних стадиях рака легкого ФДТ позволяет за счет разрушения опухолевой ткани существенно уменьшить обструкцию бронхов и улучшить функцию дыхания более чем у 70% больных [6, 7]. В наших наблюдениях получены аналогичные результаты. На эффективность ФДТ влияют особенности роста новообразования. Большинство авторов считают [5, 7], что ФДТ показана и наиболее эффективна при эндобронхиальном росте опухоли. Наблюдавшаяся нами более высокая эффективность ФДТ при преимущественно эндобронхиальном или смешанном росте рака бронхов, чем при инфильтративном росте, подтверждает это мнение.

Фотодинамическая деструкция злокачественной опухолевой ткани достигается за счет как первичного разрушения клеточных мембран свободными радикалами, так и вторичной ишемической и иммунологической реакции [8]. Более глубокое воздействие при крупных новообразованиях может быть достигнуто при интерстициальной методике ФДТ с введением световода непосредственно в ткань опухоли [5].

ФДТ нашла применение как в качестве самостоятельного метода лечения рака легкого, так и в сочетании с лазерной фотодеструкцией и другими методиками. J.P.Diaz-Jimenez и соавт. [3], K.Moghissi, K.Dixon [7], обобщая собственные и опубликованные в литературе данные, отмечают, что бронхоскопическая ФДТ и лазерные вмешательства обладают аналогичной эффективностью и безопасностью. Вместе с тем, лазерные вмешательства позволяют добиться более быстрого лечебного эффекта, в то время как ФДТ обеспечивает более длительное сохранение достигнутого результата.

Выводы. ФДТ и лазерные вмешательства, так же как и другие способы, обеспечивают удаление эндобронхиального разрастания опухолевой ткани, являются взаимодополняющими

методами, сочетанное применение которых повышает эффективность лечения рака легкого как на ранней, так и на поздней стадии заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Boxem A.J., Westerga J., Venmans B.J. et al. Photodynamic therapy, Nd-YAG laser and electrocautery for treating early-stage intraluminal cancer: which to choose? // *Lung Cancer*.—2001.— Vol. 31, № 1.—P. 31–36.
2. Cortese D.A. Bronchoscopic photodynamic therapy of early lung cancer // *Chest*.—1986.—Vol. 90.—P. 629–631.
3. Diaz-Jimenez J.P., Martinez-Ballarín J.E., Lluneii A. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction // *Eur. Respir. J.*—1999.— Vol. 14.—P. 800–805.
4. Edcll E.S., Cortese D.A. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection // *Chest*.—1992.—Vol. 102.—P. 1319–1322.
5. Freitag L., Ernst A., Thomas M. et al. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma // *Thorax*.—2004.—Vol. 59.—P. 790–793.
6. Furukawa K., Kato H., Konaka C. et al. Locally recurrent central-type early stage lung cancer <1.0 cm in diameter after complete remission by photodynamic therapy // *Chest*.—2005.—Vol. 128.—P. 3269–3275.
7. Moghissi K., Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer? // *Eur. Respir. J.*—2003.— Vol. 22.—P. 535–541.
8. Ost D. Photodynamic therapy for endobronchial tumors: palliation and definitive therapy in thoracic endoscopy // *Advances in Interventional Pulmonology* ed. by Michael J. Simoff. Blackwell Publishing.—2006.—P. 155–166.

Поступила в редакцию 19.05.2010 г.

N.A.Yaitsky, V.A.Gerasin, S.V.Orlov, A.B.Butenko,
V.P.Molodtsova, A.V.Derevyanko, L.V. Stelmakh,
M.A.Urtenova, A.V.Gerasin

PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT OF LUNG CANCER

The effectiveness of photodynamic therapy was studied in 20 patients with different stages of lung cancer. We used the photosensitizer — PHOTOHEM and gold vapor laser (Auran). Photodynamic therapy was combined with high-energy laser photodestruction of tumors in 7 patients. In late (IIIb and IV) cancers the application of photodynamic therapy has significantly reduced the tumor tissue of bronchial obstruction in 9 out of 12 (75%) patients with improvement of the respiratory function, disappearance of atelectases. Photodynamic therapy was less effective in bronchoscopic signs of infiltrative tumor growth, typical for its peribronchial form. In the early stages of cancer the application of photodynamic therapy allowed complete removal of the tumor. However, 2 out of 8 patients showed signs of residual tumor growth within 1–3 months which disappeared due to repeated treatments with photodynamic therapy.