

© Коллектив авторов, 2013  
УДК 616.24-006.6-089.152-089.163:615.831

А. Л. Акопов, А. А. Русанов, В. П. Молодцова, А. В. Герасин, Н. В. Казаков,  
М. А. Уртенова, И. В. Чистяков

## РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИСХОДНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ (НЕОПЕРАБЕЛЬНОМ) НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЁГКОГО

Кафедра госпитальной хирургии № 1 (зав. — академик РАМН Н. А. Яицкий), отдел хирургической пульмонологии (зав. — проф. А. Л. Акопов) НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, эндобронхиальная, неоадьювантная, химиотерапия, немелкоклеточный рак лёгкого

**Введение.** Рак лёгкого — основная причина смерти от онкологических заболеваний у мужчин и женщин [7]. В большинстве наблюдений только радикальное хирургическое вмешательство позволяет рассчитывать на излечение. К сожалению, на момент диагностики у большинства больных имеет место III или IV стадия заболевания, при которых возможности хирургического метода лечения не могут быть реализованы в полной мере. Актуальным остается вопрос увеличения числа пациентов, которые могут быть оперированы радикально.

Одним из путей решения этой проблемы является предоперационное лечение. С 1990-х годов множество исследований неоадьювантной (предоперационной) химиотерапии представили небольшое улучшение выживаемости по сравнению только с хирургическим лечением [5, 11, 13]. Однако убедительных сведений о том, что в результате проведения предоперационной химиотерапии нерезектабельная или неоперабельная (по функциональным соображениям) опухоль может стать резектабельной или операбельной, до настоящего времени нет [4]. А именно, эти вопросы

являются принципиально важными с точки зрения хирургов.

В двух исследованиях из Японии и одном из США на очень небольшом клиническом материале показано, что предоперационная фотодинамическая терапия (ФДТ) может повысить операбельность за счет уменьшения объема резекции [8, 10, 12]. Однако достоверность полученных результатов, особенно с точки зрения радикальности операций, вызывает сомнения.

ФДТ основана на свойстве фотосенсибилизаторов избирательно накапливаться в опухолевой ткани. Последующее облучение патологического очага светом, имеющим длину волны, соответствующую спектру поглощения фотосенсибилизатора, запускает фотохимическую реакцию с генерацией синглетного кислорода, который вызывает ряд структурных изменений в опухоли и гибель опухолевых клеток [6]. Доказано, что ФДТ позволяет достичь лечебного эффекта как при ранних формах центрального рака лёгкого, так и при запущенных обтурирующих опухолях [2, 3].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность, безопасность неоадьювантной эндобронхиальной ФДТ и химиотерапии, а также возможность последующего хирургического лечения при исходно нерезектабельном и

### Сведения об авторах:

Акопов Андрей Леонидович (e-mail: akopovand@mail.ru), Русанов Анатолий Александрович (e-mail: spbrusmed@mail.ru), Молодцова Валентина Павловна (e-mail: molodtcova@mail.ru), Герасин Андрей Валерьевич (e-mail: avgerasin@inbox.ru), Казаков Никита Владимирович (e-mail: nikita26rus@mail.ru), Уртенова Маргарита Анзоровна (e-mail: urtenova@mail.ru), Чистяков Иван Владимирович (iofann@yandex.ru), НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Таблица 1

неоперабельном немелкоклеточном раке лёгкого III стадии.

**Материал и методы.** Проведено проспективное рандомизированное сравнение результатов предоперационной ФДТ с химиотерапией и только предоперационной химиотерапии у больных с центральным немелкоклеточным раком лёгкого (НМКРЛ) III стадии.

Основная задача исследования — сравнить токсичность и частоту ремиссий в двух группах лечения, а также возможность и непосредственные результаты последующего хирургического вмешательства. Рандомизация достигалась вскрытием конвертов, в которых был записан вид предполагаемого лечения.

Для участия в исследовании больной соответствовал следующим критериям: быть старше 18 лет, иметь центральный НМКРЛ III стадии с поражением нижней трети трахеи, одного или обоих главных бронхов. На момент включения в исследование больные должны были расцениваться как нерезектабельные или функционально неоперабельные, однако потенциально они могли быть оперированы после неоадьювантного лечения.

Пациенты характеризовались компенсированной функцией сердечно-сосудистой системы, удовлетворительными гематологическими и биохимическими показателями для проведения химиотерапии и последующей операции. Показатели внешнего дыхания должны были соответствовать, как минимум, возможности выполнения лобэктомии.

В качестве предоперационной химиотерапии больные получали паклитаксел (200 мг/м<sup>2</sup>, вводимый внутривенно в течение 3 ч) и карбоплатин (AUC<6 внутривенно в течение 1 ч) каждый 21-й день в течение трех циклов. Доза препарата могла меняться в соответствии с проявлением специфической токсичности.

ФДТ проводилась с использованием фотосенсибилизатора второго поколения хлорина Е6 (фотодитазин®, ООО «Вета-гранд», РФ) в дозе 1 мг/кг массы тела и светом длиной волны 662 нм. Облучение проводили через 2 ч после начала внутривенного введения фотосенсибилизатора (длительность инфузии 30 мин) до достижения суммарной дозы облучения 150 Дж/см<sup>2</sup>, за 24–48 ч до начала очередного курса химиотерапии. Процедуру выполняли под местной анестезией путем подведения световода с диффузором цилиндрической формы к опухоли через рабочий канал фибробронхоскопа.

Через 2 нед после III курса химиотерапии проводили повторное обследование больных для оценки эффективности лечения и резектабельности (операбельности) [14]. Эндоскопическую полную ремиссию диагностировали при полном исчезновении признаков эндобронхиального роста опухоли; частичная ремиссия имела место при уменьшении протяженности опухоли или степени стеноза бронха более чем на 50%; прогрессирование отмечалось при увеличении экзофитной части опухоли на 25%; минимальные изменения характера экзофитной опухоли расценивались как стабилизация.

Хирургическое вмешательство проводилось в течение 3–6 нед после последнего курса химиотерапии только при наличии ответа (полная или частичная ремиссия) на проводимое лечение.

Статистическое соотношение качественных показателей в группах оценивали по точному критерию Фишера.

С января 2008 г. по декабрь 2011 г. 42 больных были включены в исследование. 21 пациент был рандомизирован в группу ФДТ и 21 — в группу без ФДТ.

### Клиническая характеристика больных

Характеристика	Группа ФДТ (n=21)	Группа без ФДТ (n=21)
Средний возраст, лет (интервал)	62±5 (44–72)	59±5 (42–72)
Пол, М:Ж	17:4	19:2
Общее состояние (ECOG), 0:1:2	15:4:2	13:7:1
Стадия, IIIA:IIIB	8:13	9:12
Вариант НМКРЛ:		
плоскоклеточный	14	16
аденокарцинома	7	5

Клиническая характеристика больных представлена в *табл. 1*. Распределение больных по полу, возрасту, стадии рака лёгкого, гистологическому варианту НМКРЛ было идентичным в обеих группах исследования.

Как отмечено выше, больные, включенные в исследование, расценивались как технически нерезектабельные или функционально неоперабельные. Причины невозможности выполнения оперативного вмешательства представлены в *табл. 2*.

Опухоль поражала правый главный бронх в 12 наблюдениях, левый главный бронх — в 11, бифуркацию трахеи — в 6 (из них в 5 — слева), нижние кольца трахеи — в 13 наблюдениях. Полная окклюзия главного бронха с ателектазом соответствующего лёгкого имела место у 12 больных.

**Результаты и обсуждение.** Продолжительность одного сеанса ФДТ составляла от 9 до 14 мин. Ни у одного больного не отмечено повышения светочувствительности кожи или глаз. У 2 пациентов в течение 1-х суток после сеансов ФДТ развилось кровохарканье, купированное консервативно и не потребовавшее госпитализации.

86% больных получили все планируемые курсы химиотерапии. У 6 больных проведение химиотерапии было прервано по причине нежелательных явлений (5 пациентов) и прогрессирования заболевания (1 пациент). Больные с токсическими

Таблица 2

### Причины нерезектабельности и неоперабельности рака легкого

Признак	Группа ФДТ (n=21)	Группа без ФДТ (n=21)
T4 (поражение трахеи)	9	10
Функциональная непереносимость пневмонэктомии	6	4
T4 (вовлечение структур средостения)	2	4
Множественные N2	2	3
N3	2	—

Таблица 3

Таблица 4

**Частота клинических и эндобронхиальных ремиссий после предоперационного лечения ФДТ (n=21) и без него (n=21)**

Ремиссия	Клиническая		Эндобронхиальная	
	Группа ФДТ, %	Группа без ФДТ, %	Группа ФДТ, %	Группа без ФДТ, %
Полная	0	0	33	10
Частичная	90	76	62	76
Стабилизация	5	5	0	5
Прогрессирование	5	19	5	10

**Варианты оперативных вмешательств**

Объем операции	Группа ФДТ (n=21)	Группа без ФДТ (n=21)
Торакотомия	19 (90%)	16 (76%)
Пневмонэктомия:	14 (R1–1)	10 (R1–3)
с бифуркацией трахеи	2	1
Лобэктомия:	5 (R1–1)	3 (R1–3)
с бронхопластикой	2	2
с ангиопластикой	1	
Эксплоративная	0	3 из 16 (19%)

осложнениями химиотерапии не прекращали участие в исследовании.

Нейтропения III–IV степени имела место у 26% больных, случаев фебрильной нейтропении не было. Анемия и тромбоцитопения развились у 6 больных.

Общая частота ремиссий составила 83% (90% — в группе ФДТ и 76% — в группе без ФДТ;  $p=0,46$ ) (табл. 3). Полных ремиссий не было ни в одной из групп. Прогрессирование заболевания отмечено у 5 больных (5% — в группе ФДТ и 19% — в группе без ФДТ;  $p=0,34$ ), у одного из них в процессе лечения отмечено появление новых гематогенных очагов. Все эти различия не были статистически достоверны.

В результате неоадьювантного лечения полностью отсутствовали признаки центральной опухоли у 7 пациентов группы ФДТ (33%) и у 2 больных группы без ФДТ (10%). У всех пациентов с метастатическим поражением ипсилатеральных и контралатеральных лимфатических узлов в результате неоадьювантного лечения достигнута нормализация размеров всех внутригрудных лимфатических узлов средостения (по данным КТ).

Среди 10 больных с низкими функциональными резервами значение показателя ОФВ1 выросло у всех за счет восстановления проходимости главных бронхов, в среднем, с 29 до 42% от должного.

Таким образом, после проведения неоадьювантного лечения оперативное вмешательство было проведено 35 больным, 19 больным — в группе ФДТ и 16 больным — в группе без ФДТ. У 32 из них выполнена резекция лёгкого с опухолью, в трех наблюдениях операции носили эксплоративный характер.

Все эксплоративные операции проведены в группе больных без ФДТ (табл. 4). Существенные различия установлены при анализе радикальности проведенных операций: в группе ФДТ оперативные вмешательства носили микроскопически радикальный характер у 89% больных, а в группе без

ФДТ — у 54% больных, перенесших резекционные вмешательства ( $p=0,038$ ). Макроскопически нерадикальных резекций не было. У всех больных признаками R1-резекций были обнаруженные при плановом гистологическом исследовании комплексы опухолевых клеток в крае резекции бронха.

Особый интерес представляют больные, которым после проведения неоадьювантного лечения выполнены лобэктомии, хотя исходно им было показано удаление всего лёгкого. Таких больных было 8: 5 — в группе ФДТ и 3 — в группе без ФДТ. Резекции оказались микроскопически нерадикальными у одного больного в группе ФДТ (20%) и у всех больных (100%) — в группе без ФДТ ( $p=0,142$ ).

Интраоперационное срочное морфологическое исследование края резекции бронха выполнено 6 больным из 8, у которых в последующем диагностированы R1-резекции. В 2 наблюдениях из 6 опухолевых клеток при срочном исследовании выявлено не было, т. е. частота ложноотрицательных ответов составила 33%. Из оставшихся 4 больных ререзекции произведены у 2, и у обоих новый край резекции также оказался положительным. Еще в 2 наблюдениях от ререзекции решено было воздержаться в связи с необходимостью выполнения широкой резекции нижней трети трахеи. При плановом патоморфологическом исследовании опухолевые клетки обнаружены в слизистой оболочке бронха у 1 больного, в подслизистом слое — у 3, в перибронхиальных сосудах — у 4 больных.

В раннем послеоперационном периоде умерли 2 больных, по одному в каждой группе. Причинами смерти были тромбоэмболия легочной артерии и массивное желудочное кровотечение. Оба пациента перенесли пневмонэктомию. У одного из них (из группы ФДТ) имела место частичная несостоятельность трахеобронхиального анастомоза,

купированная консервативно. Других серьезных осложнений не отмечено.

Целый ряд проспективных рандомизированных исследований установили тенденцию к улучшению выживаемости при применении предоперационной химиотерапии по сравнению только с хирургическим лечением при III стадии НМКРЛ [5, 11, 13].

Нет, однако, согласия в вопросе, который является одним из основных для хирургов — достигается ли путем проведения предоперационной химиотерапии увеличение резектабельности и операбельности. Примерно треть больных с НМКРЛ III стадии характеризуются нерезектабельной местно-распространенной опухолью или не могут перенести хирургическое вмешательство по функциональным соображениям (т. е. являются неоперабельными) [1]. Теоретически часть таких больных могли бы быть успешно оперированы после соответствующей предоперационной подготовки, например, путем уменьшения необходимого объема резекции в случае непереносимости пневмонэктомии.

В настоящей работе оценивается возможность расширения показаний к эндобронхиальной ФДТ путем применения ее в качестве компонента неоадьювантного лечения.

Механизм ФДТ неоднократно описан, хотя полного понимания лечебного фотодинамического эффекта в онкологии в настоящее время нет [16]. ФДТ характеризуется целым рядом преимуществ. Лечение может проводиться амбулаторно; возможно сочетание с традиционными противоопухолевыми методами; ФДТ применима и в случаях, когда другие методы уже не эффективны; мутации, развитие которых существенно сказывается на эффективности химио- или лучевой терапии, не влияют на эффективность ФДТ; минимальна или отсутствует токсичность лечения, особенно благодаря разработке новых фотосенсибилизаторов. Несмотря на эти преимущества, ограничения ФДТ связываются традиционно со светочувствительностью, риском применения метода при вовлечении в опухоль крупных сосудов, зависимостью эффекта от локализации и степени распространения опухоли [9]. Часть этих ограничений, как показывают и результаты настоящего исследования, решаются благодаря разработке в последние годы новых фотосенсибилизаторов [15].

ФДТ применялась и ранее с целью уменьшения объема предполагаемой резекции. Нам удалось встретить в научной медицинской литературе лишь 3 такие работы, 2 — из Японии, опубликованные еще в конце прошлого века [8,10], и 1 — из

США [12]. В последней работе ФДТ и химио- или лучевая терапия использовались в качестве индукционного лечения у 41 больного с НМКРЛ, 78% из которых характеризовались III стадией заболевания. 57% больных, исходно расцененных как нерезектабельные, подвергнуты в последующем хирургическому лечению, а 27% больным, которые нуждались в пневмонэктомии, произведены лобэктомии [12]. Следует отметить, что в исследовании не уделено достаточно внимания степени радикальности проведенных резекций.

Когда опухоль поражает главный бронх или трахею, край резекции зачастую располагается очень близко к границе роста опухолевой ткани. Макроскопическое исчезновение опухоли из крупных бронхов после предоперационного лечения не может гарантировать от наличия клеток опухоли в слизистой оболочке, подслизистом слое или в перибронхиальных лимфатических сосудах. В таких случаях возникают клинические ситуации, когда при плановом патоморфологическом исследовании, заключение которого получают обычно через несколько дней после оперативного вмешательства, в крае резекции выявляется наличие комплексов опухолевых клеток. Именно для предупреждения подобных драматичных как для пациента, так и для хирурга клинических ситуаций может быть показано проведение предоперационной ФДТ, способствующей, наряду с химиотерапией, дополнительной гибели опухолевых клеток.

**Выводы.** 1. Неоадьювантная ФДТ, проводимая вместе с химиотерапией, характеризуется эффективностью и безопасностью и позволяет подвергнуть хирургическому лечению и повысить степень радикализма этого лечения у отобранных больных, исходно расцененных как нерезектабельные или неоперабельные.

2. Полученные результаты должны оцениваться критически с учетом относительно небольшого числа пациентов, включенных в исследование. Необходимо учесть, что это — первое рандомизированное исследование, оценивающее эффективность ФДТ в неоадьювантном режиме.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акопов А. Л., Левашев Ю. Н. Эксплоративные торакотомии: причины неоперабельности первичного рака лёгкого // *Вопр. онкол.* 2002. № 1. С. 78–83.
2. Арсеньев А. И., Канаев С. В., Барчук А. С. и др. Опыт эндотрахеобронхиальных операций в комбинации с химиолучевыми методами при лечении распространенного немелкоклеточного рака лёгкого // *Вопр. онкол.* 2007. № 4. С. 461–467.
3. Соколов В. В., Телегина Л. В., Филоненко Е. В. и др. Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия у боль-

- ной с множественными карциноидами гортани, трахеи и бронхов // Российск. онкол. журн. 2006. № 4. С. 45–46.
4. Burdett S., Stewart L., Ryzdewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer // J. Thorac. Oncol. 2006. № 1. P. 611–621.
  5. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIA non-small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2001. № 20. P. 247–253.
  6. Dougherty T. J., Gomer C. J., Henderson B. W. et al. Photodynamic therapy // J. Natl. Cancer Inst. 1998. № 90. P. 889–905.
  7. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics, 2008 // CA Cancer J. Clin. 2008. № 58. P. 71–96.
  8. Konaka C., Usuda J., Kato H. Preoperative photodynamic therapy for lung cancer // Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2000. № 101. P. 486–489.
  9. Moghissi K., Dixon K., Stringer M. et al. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1999. № 15. P. 1–6.
  10. Okunaka T., Hiyoshi T., Furukawa K. et al. Lung cancers treated with photodynamic therapy and surgery // Diagn. Ther. Endosc. 1999. № 5. P. 155–160.
  11. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C. et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial // Lung Cancer. 1999. № 47. P. 7–14.
  12. Ross P. Jr., Grecula J., Bekaii-Saab T. et al. Incorporation of photodynamic therapy as an induction modality in non-small cell lung cancer // Lasers Surg. Med. 2006. № 38. P. 881–889.
  13. Roth J., Atkinson E., Fossella F. et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer // Lung Cancer. 1998. № 21. P. 1–6.
  14. Therasse P., Arbuck S. G., Eisenhauer E. A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors // J. Natl. Cancer Inst. 2000. № 92. P. 205–216.
  15. Usuda J., Ichinose S., Ishizumi T. et al. Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinomas in central airways >1.0 cm in diameter // Clin. Cancer Res. 2010. № 16. P. 2198–2204.
  16. Vrouenraets M. B., Visser G. W., Snow G. B., van Dongen G. A. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy // Anticancer Res. 2003. № 23. P. 505–522.

Поступила в редакцию 26.09.2012 г.

A.L. Akopov, A. A. Rusanov, V. P. Molodtsova,  
A. V. Gerasin, N. V. Kazakov, M. A. Urtenova,  
I. V. Chistyakov

## THE RANDOMIZED STUDY OF EFFICIENCY OF PREOPERATIVE PHOTODYNAMIC

The department of hospital surgery №1, section of surgical pulmonology. The Research Institute of Pulmonology of the State Pavlov Medical University, Saint-Petersburg

The authors made a prospective randomized comparison of results of preoperative photodynamic therapy (PhT) with chemotherapy, preoperative chemotherapy in initial unresectable central non-small cell lung cancer in stage III. The efficiency and safety of preoperative therapy were estimated as well as the possibility of subsequent surgical treatment. The research included patients in stage IIIA and IIIB of central non-small cell lung cancer with lesions of primary bronchi and lower section of the trachea, which initially were unresectable, but potentially the patients could be operated on after preoperative treatment. The photodynamic therapy was performed using chlorine E6 and the light of wave length 662 nm. Since January 2008 till December 2011, 42 patients were included in the research, 21 patients were randomized in the group for photodynamic therapy and 21 — in group without PhT. These groups were compared according to their sex, age, stage of the disease and histological findings. After nonadjuvant treatment the remissions were reached in 19 (90%) patients of the group with PhT and in 16 (76%) patients without PhT and all the patients were operated on. The explorative operations were made on 3 patients out of 16 operated on in the group without PhT (19%). In the group PhT 14 pneumonectomies and 5 lobectomies were performed opposite 10 pneumonectomies and 3 lobectomies in group without PhT. The degree of radicalism of resection appears to be reliably higher in the group PhT (RO–89%, R1–11% as against RO–54%, R1–46% in group without PhT),  $p=0,038$ . The preoperative endobronchial PhT conducted with chemotherapy was characterized by efficiency and safety, allowed the surgical treatment and elevated the degree of radicalism of this treatment in selected patients, initially assessed as unresectable.

**Key words:** *photodynamic therapy, endobronchial, non-adjuvant chemotherapy, non-small cell lung cancer*