

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 618616.24-006.6-08-059:615.831/849

*Ю.А. Рагулин, М.А. Каплан, В.Н. Медведев, Н.В. Афанасова, В.Н. Капинус***СОЧЕТАННАЯ ФДТ И ЛТ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО***МРНЦ, Обнинск***Контактная информация***Юрий Александрович Рагулин, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области***адрес:** 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева 4, клиника 1 МРНЦ; тел. +7(48439)93148;**моб.** +79056418780; **факс** +74843993211**e-mail:** yuri.ragulin@mail.ru

Статья поступила: 16.01.2011, принята к печати 18.03.2011.

Резюме

Цель работы – оценка возможности комбинирования фотодинамической и лучевой терапии у больных раком легкого для улучшения непосредственных результатов лечения. В исследование включено 57 больных, имевших обтурационные вентиляционные нарушения, обусловленные опухолевым стенозом главного или долевого бронха, которые получили лучевое и химиолучевое лечение. 28 больным перед лучевой (или химиолучевой) терапией проводилась ФДТ с целью реканализации бронха и восстановления пневматизации легочной ткани, 29 больных составили контрольную группу. В исследовании показана высокая клиническая эффективность ФДТ и безопасность ее использования. Проведение ФДТ перед лучевой терапией у больных с опухолевым стенозом крупных бронхов позволяет добиться выраженного положительного эффекта, заключающегося в ликвидации ателектаза и устранении гиповентиляции (у 85,7 больных против 62,1 % положительного эффекта у пациентов, получающих только лучевую терапию).

Ключевые слова: рак легкого, фотодинамическая терапия, лучевая терапия.*Yu.A. Ragulin, M.A. Kaplan, V.N. Medvedev, N.V. Afanasova, V.N. Kapinus.***COMBINED PHOTODYNAMIC THERAPY AND RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH LUNG CANCER***Medical Radiological Research Center, Obninsk***Abstract**

The aim of this study was to evaluate the effect of photodynamic therapy (PDT) and radiotherapy combination in lung cancer patients in order to improve the direct results of treatment. 57 patients who had ventilation disorders caused by tumor stenosis of the main or lobar bronchus were enrolled in this study. This group of patients has received radiotherapy and chemoradiotherapy. 28 patients were treated PDT to bronchial recanalization and recovery pneumatization of lung tissue before radiotherapy, 29 patients were included in control group. The study demonstrated high clinical efficacy of PDT and safety of its use. PDT before radiotherapy in patients with tumor bronchial obstruction was more effective, then in patients who receive radiotherapy alone. Atelectasis resolution and altered ventilation elimination was observed in 85,7 % and 62,1 % cases, respectively.

Key words: lung cancer, photodynamic therapy, radiotherapy.**Введение**

В настоящее время в большинстве развитых стран рак легкого является наиболее распространенной формой опухоли у мужчин и одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Очень малое различие в среднем возрасте заболевших и умерших является следствием неблагоприятного прогноза при этой форме опухоли, характеризующейся высокой одногодичной летальностью. Наиболее радикальным методом лечения НМРЛ считается хирургическое лечение.

Однако только 15–30 % больных являются операбельными на момент постановки диагноза. Использование методик консервативного лечения в настоящее время не позволяет добиться удовлетворительных результатов и может ограничиваться распространенностью процесса, осложнениями и сопутствующей патологией [6].

Поэтому необходима разработка и внедрение новых методов, позволяющих увеличивать число больных раком легкого, которым может быть проведено лучевое, лекарственное и комбинированное лечение. С 1980-х гг. в торакальной онкологии стала применяться ФДТ.

Метод ФДТ основан на способности экзогенных фотосенсибилизаторов избирательно накапливаться в тканях злокачественной опухоли и под действием света или лазерного излучения вызывать фотохимические реакции, приводящие к разрушению раковых клеток.

Основную роль в механизме противоопухолевого воздействия играют фотохимические реакции с образованием синглетного кислорода, повреждающего клеточные мембраны. Фототоксический эффект усиливается благодаря нарушению кровообращения опухоли при повреждении эндотелия сосудов опухоли и цитокиновым реакциям [7; 19].

Преимуществами данного метода лечения являются избирательность поражения опухоли и возможность многократного повторения лечебной процедуры [4; 7; 8]. Прогрессивное использование эндоскопических хирургических технологий расширило спектр показаний к ФДТ в онкопульмонологии как при изолированном применении, так и с другими методами эндобронхиального воздействия [5]. Наилучшие успехи достигнуты при лечении ранних форм центрального рака легкого, позволив считать метод альтернативой хирургии и лучевой терапии. Использование фотодинамической терапии оказывает симптоматическую и паллиативную помощь больным, признанным инкурабельными. В случаях выраженной дыхательной недостаточности, обусловленной обтурационными вентиляционными нарушениями, ФДТ способствует их разрешению и создает возможность проведения лучевой и химиотерапии.

Основным направлением развития данного метода является определение места и показаний к ФДТ в схемах лечения рака легкого [10; 15]. Другой перспективой является разработка и внедрение новых фотосенсибилизаторов [1; 2; 16]. У каждого из основных, применяемых при лечении рака легкого методов, есть свои достоинства и недостатки. Обычно комбинирование двух или трех методов ведет к увеличению вероятности излечения опухоли. При этом удастся потенцировать преимущества обоих методов и минимизировать их недостатки. Так, ФДТ обладает высокоэффективным местным действием, но недостаточно воздействует на микрометастазы в нормальной ткани и региональных коллекторах. Лучевая терапия, наоборот, достаточно эффективно воздействует на микрометастазы, но в то же время, в ряде случаев, не достигает полного эффекта при воздействии на саму опухоль. Учитывая все вышеизложенное, представляется возможным и весьма перспективным сочетание лучевой терапии и ФДТ.

При этом предварительное проведение ФДТ больным с эндобронхиальной опухолевой обструкцией способно улучшить результаты лучевой терапии путем реализации следующих механизмов:

- прямой цитотоксический эффект приводит к уменьшению объема опухолевой ткани, а, следовательно, способен увеличить эффективность ЛТ [9; 12];
- восстановление проходимости бронхиального дерева снижает риск развития гнойно-воспалительных осложнений в легком, в том числе в процессе проведения лучевой терапии [14];
- восстановление пневматизации легочной ткани и следующее за этим восстановление микроциркуляции способно уменьшить выраженность постлучевых фиброзных изменений [13; 17];
- уменьшение изнуряющих симптомов: одышки, кашля и кровохарканья облегчает состояние больного, а в некоторых случаях открывает возможность для дальнейшего лечения (перевод из инкурабельного состояния в курабельное) [18];
- создает возможность более точного формирования полей облучения при дозиметрическом планировании после восстановления анатомических структур.

В значительной степени указанные моменты относятся и к химиотерапии. В настоящее время в мире существуют работы как экспериментального,

так и клинического характера, затрагивающие поднятую тему [3; 11]. S. Lam et al. сообщили о сравнении эффективности лучевой терапии и сочетанной лучевой терапии и ФДТ при раке легкого. В рандомизированную группу их исследования входил 41 больной.

Обструкция дыхательных путей разрешилась после сочетанного применения лучевой и фотодинамической терапии у 70 % больных, в то время как проходимость дыхательных путей восстановилась лишь у 10 % пациентов, получивших только лучевую терапию [11].

К сожалению, количество клинических работ о возможности сочетания ФДТ с другими методами консервативной терапии невелико и в настоящее время не позволяет сделать достоверных выводов о целесообразности комбинирования [15].

Целью данной работы являлась оценка возможности комбинирования фотодинамической и лучевой терапии у больных раком легкого для улучшения непосредственных результатов лечения.

Материалы и методы

В исследование включено 57 больных с морфологически верифицированным немелкоклеточным раком легкого, которые в 2003–2009 гг. получали лучевое и химиолучевое лечение в клинике МРНЦ.

Все больные имели обтурационные вентиляционные нарушения, обусловленные опухолевым стенозом главного или долевого бронха. 28 больным перед лучевой (или химиолучевой) терапией проводилась ФДТ с целью реканализации бронха и восстановления пневматизации легочной ткани, 29 больных составили контрольную группу. Группы пациентов были сопоставимы по стадиям заболевания, морфологическим вариантам, возрастным характеристикам и полу.

Всем больным проводилась лучевая терапия по методике дробления дневной дозы 2,5 Гр на две фракции 1 Гр и 1,5 Гр с интервалом 4–5 ч. ФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда (фотолон, фотодитазин) проводили за 10–14 дней до начала лучевой терапии. По 10 больных из каждой группы получали одновременную химиотерапию по схеме цисплатин+этопозид или карбоплатин+паклитаксел.

Эффективность ФДТ оценивали по степени восстановления пневматизации легочной ткани, определяемой рентгенологически. Обзорная рентгенография органов грудной полости в прямой и боковой проекциях производилась на рентгеновском установке ТУР Д 800-4, цифровая обработка рентгенограмм осуществлялась на установке «Комплекс АДС».

Результаты и обсуждение

Основными типами вентиляционных нарушений, которые развиваются в легком в результате опухолевой обструкции бронхов, являются ателектаз и гиповентиляция, исходные вентиляционные нарушения в ходе исследования были классифицированы следующим образом:

1. Ателектаз доли или легкого.
2. Субателектаз доли (ателектаз сегментов + гиповентиляция доли).
3. Гиповентиляция (доли или сегмента).

Таблица 1

Частота вентиляционных нарушений у больных в изучаемых группах до лечения

Группа	Ателектаз (%)	Субателектаз (%)	Гиповентиляция (%)
1. ЛТ+ФДТ (28 больных)	10 (35,7 %)	12 (42,9 %)	6 (21,4 %)
2. ЛТ (29 больных)	10 (34,5 %)	12 (41,4 %)	7 (24,1 %)

Таблица 2

Рентгенологическая динамика после проведенного лечения

№	Лечение	п больных	Положительная динамика		Без эффекта	Отрицательная динамика
			Выраженная	Слабая		
1.	ЛТ+ФДТ	28	20 (71,4 %)	4 (14,3 %)	4 (14,3 %)	–
2.	ЛТ	29	14 (48,3 %)	4 (13,8 %)	9 (31 %)	2
Всего		57	35	9	11	2

Частота вентиляционных нарушений у больных в исследуемых группах была сопоставима по степени их выраженности (табл. 1). Контрольное рентгенологическое исследование выполнялось при достижении СОД-50–55 Гр. Динамику со стороны вентиляционных нарушений оценивали следующим образом:

1. Положительная
 - выраженная (разрешение ателектаза, полное восстановление пневматизации при субателектазе и гиповентиляции);
 - слабая (уменьшение вентиляционных нарушений);
2. Отсутствие рентгенологической динамики;
3. Отрицательная (нарастание вентиляционных нарушений).

Как видно из табл. 2, положительная рентгенологическая динамика была достигнута у большего числа пациентов, получавших лучевую терапию с ФДТ по сравнению с таковыми контрольной группы. Разрешение ателектаза (рис. 1) с полным восстановлением пневматизации наблюдалось у 5 больных из 10 (50 %) группы ФДТ+ЛТ, в то время как в контрольной группе данное событие отмечено лишь в 2 случаях из 10 (20 %). Отсутствие эффекта и отрицательная динамика были зафиксированы у 11 (37,9 %) больных группы №2, а в группе №1 лишь у 4 (14,3 %). Осложнения (пневмонии) наблюдались у 4 (14,3 %) больных в группе ЛТ+ФДТ и у 2 (6,9 %) в контрольной группе. Однако при анализе частоты осложнений в группе ЛТ+ФДТ отмечено, что у 16 пациентов, которые сразу после ФДТ получали антибактериальную терапию, пневмония развилась только в одном случае (6,3 %), что наряду с данными получаемыми нами при использовании ФДТ у других групп больных раком легкого позволило сделать вывод о необходимости использования антибиотиков широкого спектра действия в профилактических целях сразу после эндоскопической процедуры.

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.

У 7 (25 %) больных, получивших ФДТ при бронхоскопии, через 5–7 дней отмечался поверхно-

стный, у 21 (75 %) – глубокий некроз опухоли. При этом же исследовании, выполненном через месяц после ФДТ, у 18 (64,3 %) выявлена полная регрессия экзофитного компонента опухоли (рис. 2.), у 10 (35,7 %) отмечена частичная регрессия опухолевого очага. К настоящему времени зависимости степени изменения вентиляционных нарушений от степени регрессии экзофитного компонента опухоли не выявлено. У 81,3 % больных основной группы клинически реализация эффекта фотодинамической терапии проявлялась в полном прекращении кровохарканья, у 53,8 % больных – в уменьшении кашля, у 50 % больных – в уменьшении одышки. Спирометрия до и после процедуры

ФДТ проводилась 14 больным исследуемой группы. У 4 больных с опухолевым стенозом главного бронха увеличение жизненной емкости легких после процедуры ФДТ составляло от 6 до 27 % (в среднем 16 %), у 8 больных при обтурации долевого бронха от 3 до 9 % (в среднем 6 %). Выраженный симптоматический эффект в значительной степени позволял улучшить состояние больных и начинать лучевую терапию при их лучших условиях. Следует отметить, что в основную группу было включено 4 больных, которым до ФДТ не планировалось проведения лучевой терапии в связи с тяжелым состоянием и кровохарканьем.

Однако после ФДТ их состояние было стабилизировано, устранены противопоказания к лучевой терапии, которая впоследствии была проведена по соответствующим программам.

Выводы

Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда удовлетворительно переносится, обладает выраженной клинической эффективностью.

Использование ФДТ перед лучевой терапией у больных с опухолевым стенозом крупных бронхов позволяет добиться выраженного положительного эффекта, заключающегося в ликвидации ателектаза и устранении гиповентиляции, у 85,7 % больных против 62,1 % положительного эффекта у больных, получающих только лучевую терапию.

Частоту воспалительных осложнений позволяет снизить назначение антибактериальных препаратов непосредственно после эндоскопической манипуляции.

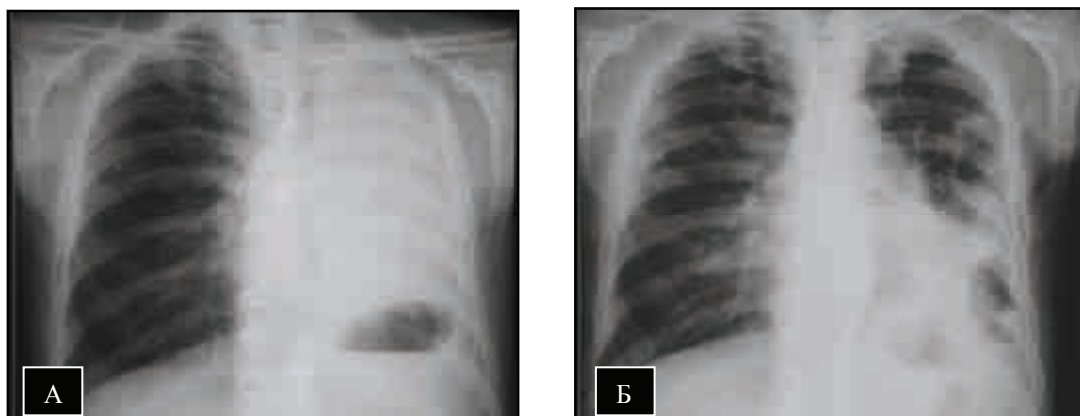


Рис. 1. Центральный рак левого легкого. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки:

А: до лечения, ателектаз левого легкого;

Б: через 3 недели после ФДТ, восстановление воздушности левого легкого.

(рис. 2. см. на вклейке)

Литература

1. Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Васильев Д.Т., Стуков А.Н. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 67–71.
2. Рагулин Ю.А., Каплан М.А., Медведев В.Н. и др. Фотодинамическая терапия как метод улучшения результатов лечения рака легкого // Альманах клинической медицины. – 2008. – Том XVII, Часть 2. – С. 238–41.
3. Спиченкова И.С., Каплан М.А., Гулидов И.А. и др. Сочетанная фотодинамическая и рентгенотерапия саркомы М–1 у крыс // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – № 3. – С. 62–8.
4. Странадоко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // Лазерная медицина. – 2002. – Т.6, вып. 1. – С. 4–8.
5. Соколов В.В., Телегина Л.В., Осипова Н.А. и др. Оптимальные варианты эндотрахеальной-эндоbronхальной хирургии и терапии при злокачественных опухолях трахеи и бронхов // Вестник Московского онкологического общества. – 2006. – № 2. – С. 7–8.
6. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого: руководство, атлас. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
7. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. ФДТ. – М.: МИА, 2009. – 192 с.
8. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. и др. Современные возможности и перспективы эндоскопической хирургии и фотодинамической терапии злокачественных опухолей // Российский онкологический журнал. – 1998. – № 4. – С. 4–12.
9. Banerjee A., George J. Bronchoscopic photodynamic diagnosis and therapy for lung cancer // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2000. – 6. – P. 378–83.
10. Harrod-Kim P. Tumor ablation with photodynamic therapy: introduction to mechanism and clinical applications // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2006. – 11. – P. 1441–8.
11. Lam S., Grafton C., Coy P. et al. Combined photodynamic therapy (PDT) using photofrin and radiotherapy (XRT) versus radiotherapy alone in patients with inoperable obstructive non-small cell bronchogenic carcinoma // SPIE. – 1994. – 1616. – P. 20–8.
12. Lam S., Haussinger K., Leroy M. et al. Photodynamic therapy (PDT) with photofrin®, a treatment with curative potential for early-stage superficial lung cancer [abstract] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 1998. – 17. – Abstract 1781.
13. Makimoto T., Tsuchiya S., Hayakawa K. et al. Risk factors for severe radiation pneumonitis in lung cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. – 1999. – 29. – P. 192–7.
14. Ono R., Egawa S., Ikeda S. Combined treatment of endoscopic laser irradiation and radiotherapy in lung cancer // Gan. To Kagaku Ryoho. – 1989. – 16. – P. 1418–24.
15. Ost D. Photodynamic Therapy in Lung Cancer // Oncology. – 2000. – 14(3). – P. 379–91.
16. Pass H.I. Photodynamic Therapy for palliation of locally advanced lung cancer // Oncology. – 1999. – 13(5). – P. 608–13.
17. Rancati T., Ceresoli G.L., Gagliardi G. et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study // Radiother. Oncol. – 2003. – 67. – P. 275–83.
18. Wieman T.J., Diaz-Jimenez J.P., Moghissi K. et al. Photodynamic therapy (PDT) with photofrin® is effective in the palliation of obstructive endobronchial lung cancer: Results of two randomized trials // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 1998. – 17. – 464a. – Abstract 1782.
19. 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. – 104. – P. 512–7.