

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБА КОРРЕКЦИИ ДИСФАГИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

С.В. Козлов, А.А. Морятков

ГУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

В работе проведен анализ паллиативного лечения больных раком пищевода, осложненного опухолевой обтурацией, 52 пациентам проводили флюоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию с применением отечественного фотосенсибилизатора – фотогем. Показана высокая чувствительность и специфичность флюоресцентной диагностики, установлены факторы, определяющие накопление фотогема в ткани опухоли. Положительные функциональные результаты с уменьшением степени дисфагии получены у 80 % больных, в 30 % случаев удалось добиться полного разрешения дисфагии. Основными факторами, определявшими результат лечения, являлись размер опухоли и исходная степень дисфагии. Медиана выживаемости составила 27 нед, продолжительность жизни больных в основном зависела от исходной стадии заболевания и полученного непосредственного эффекта от фотодинамической терапии.

Ключевые слова: дисфагия, рак пищевода, фотогем, флюоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия.

IMPROVEMENT OF DYSPHAGIA CORRECTION METHOD IN ESOPHAGEAL CANCER PATIENTS

S.V. Kozlov, A.A. Moryatov

Samara State Medical University, Samara

The analysis of palliative treatment for patients with esophageal cancer complicated by tumor occlusion was carried out. Fifty two patients underwent fluorescent diagnosis and photodynamic therapy with the use of photosensitizer (photogem). High sensitivity and specificity rates of fluorescent diagnosis were shown and factors determining the photogem, accumulation in tumor tissue were found. Positive functional results with decrease in dysphagia grade were obtained in 80 % of patients. Complete dysphagia resolution was achieved in 30 % of cases. The main factors determining the treatment results were tumor size and initial dysphagia grade. The median survival rate was 27 weeks. Life span of patients depended mainly on the initial disease stage and immediate effect from photodynamic therapy.

Key words: dysphagia, esophageal cancer, photogem, fluorescent diagnosis, photodynamic therapy

Диагностика и лечение рака пищевода по-прежнему остаются острой проблемой. Несмотря на небольшую заболеваемость (7,1 на 100 тысяч населения), рак пищевода имеет самый высокий в Российской Федерации показатель одногодичной летальности – 63,2 % [1]. Чаще всего рак пищевода диагностируется уже на третьей стадии заболевания, что сопровождается основным проявлением этой болезни – дисфагией. Таким образом, более 70 % больных раком пищевода на момент обращения уже страдают от дисфагии II–IV степени, что существенно ухудшает функциональное состояние больного и качество жизни [5]. Наиболее адекватными способами лечения рака пищевода остаются хирургический и лучевой методы, однако не более 30 % больных раком пищевода завершают лечение в радикальном объеме. Дисфагия, различной степени выраженности, заставляет таких больных соглашаться на калечащие операции гастростомии, сохраняющие возможность энтерального питания [2].

Цель исследования – оценить эффективность флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) у больных раком пищевода, осложненного дисфагией.

Материал и методы

В исследование включены 52 больных раком пищевода (РП), у которых заболевание осложнилось опухолевой обтурацией и явлениями дисфагии. Все пациенты проходили ФДТ и дальнейшее обследование в Самарском областном онкологическом диспансере (СООД) с 2003 по 2005 г. Среди больных преобладали мужчины – 31 пациент (59,6 %), женщин было 21 (40,4 %), средний возраст наблюдаемых $63,4 \pm 2,1$ года. У 5 больных исследуемой группы диагностировано опухолевое поражение верхней трети пищевода ($9,6 \pm 3,4$ %), у 32 ($61,6 \pm 6,8$ %) – в средней и у 15 ($28,9 \pm 6,2$ %) – в нижней трети пищевода. Почти у половины больных – 24 пациента ($46,1 \pm 6,6$ %) – на момент начала лечения протяженность опухоли по пищеводу

составляла от 5 до 8 см, в 12 наблюдениях ($23,1 \pm 5,1 \%$) – менее 5 см, и у 16 ($30,7 \pm 5,9 \%$) протяженность поражения составила более 8 см. Максимальная протяженность новообразования достигала 13,3 см. В большинстве наблюдений зарегистрирована дисфагия III степени – у 37 пациентов ($71,1 \pm 6,2 \%$), II степени – у 9 ($17,3 \pm 5,3 \%$) и IV степени – у 6 ($11,5 \pm 4,4 \%$). У большинства больных был диагностирован распространенный опухолевый процесс: III стадия выявлена у 28 ($53,8 \pm 7,4 \%$), IV стадия – у 18 ($34,6 \pm 9,1 \%$) пациентов. По гистологическому строению опухоли преобладал плоско-клеточный рак – 35 ($67,3 \%$), аденокарцинома – 17 ($32,6 \%$) наблюдений. Большую часть исследуемой группы составили больные РП – 29 ($55,8 \%$), которым ранее не проводилось специального лечения, в остальных случаях пациенты получали симптоматическую ФДТ после неудачной попытки радикального лечения – 14 ($26,3 \%$) либо после специального лечения (хирургическое, полихимиотерапия) по поводу основного заболевания.

Группу сравнения составили 39 больных РП, осложненным дисфагией, получившие курс лучевой терапии в СООД в 2005 г. Мужчин было 25 человек ($64,1 \pm 7,2 \%$), женщин – 14 ($35,8 \pm 7,7 \%$). Распределение больных в этой группе по основным клиническим характеристикам – стадии и степени дисфагии – статистически не отличается от основной группы ($p > 0,05$). Среди больных контрольной группы наблюдалось статистически значимое различие по локализации опухоли, с преобладанием поражения верхней трети пищевода – 11 ($28,2 \pm 8,0 \%$). Всем больным контрольной группы проводилась дистанционная гамма-терапия, на аппарате «Агат-С». Фракционирование – традиционное, одним или двумя курсами до суммарной дозы 40–60 Гр. В последующем пациенты находились на диспансерном наблюдении с динамическим эндоскопическим контролем.

Больным исследуемой группы проведена ФДТ, с фотосенсибилизатором (ФС) «Фотогем». Для диагностики злокачественных новообразований методом локальной спектрометрии использовали компьютеризированную спектрально-флуоресцентную установку – «Спектр-кластер». Результаты работы установки отобра-

жаются на экране персональной ЭВМ в виде спектра флуоресценции и интегрального показателя накопления препарата в исследуемой ткани – Df. Во время эндоскопического осмотра исследовали уровень накопления ФС, осуществляя доставку диагностического катетера установки к исследуемой ткани через внутренний канал эндоскопа [3]. Источником лазерного излучения для ФДТ служил аппарат лазерный диодный малогабаритный – АДХ/2,5-0,1 – «КРИСТАЛЛ», с рабочей длиной волны 630 нм и максимальной мощностью рабочего излучения на выходе аппарата 1,5 Вт. Для доставки лазерного излучения использовали кварцевые световоды, длиной до 2,5 м, с цилиндрической матрицей излучения, диаметром до 2 мм. Облучение начинали с дистального полюса опухоли пищевода, последовательно продвигая световод в проксимальном направлении, достигали полного облучения опухоли. Дозу лазерной энергии рассчитывали индивидуально, в среднем заданная плотность энергии варьировала от 400 до 800 Дж/см² [4]. После окончания лечения проводили обязательный клинический, клинко-лабораторный и морфологический контроль результата лечения. Важнейшими параметрами для контроля результата были эндоскопическая картина и степень дисфагии. Полученные в ходе работы числовые данные подвергали статистической обработке при помощи компьютерных программ, методами вариационной статистики, с заданной вероятностью $P = 0,95$ и ошибкой не более 0,05.

Результаты и обсуждение

По приведенной выше методике, на первом этапе выполняли флуоресцентную диагностику (ФД). Различие показателя Df в коже, слизистой оболочке губ и языка, нормальной слизистой оболочки пищевода (до 2,3) и опухоли пищевода составляет 3 и более раз, величина Df в опухоли достигала 14,5 (различия статистически значимые, $p < 0,001$), что демонстрирует максимальную концентрацию препарата в опухоли, а не в окружающих тканях. Помимо диагностической ценности, этот феномен обеспечивает адекватное повреждение опухоли и минимальное повреждение окружающих тканей в процессе ФДТ. Чувствительность и специфичность ФД составили $81,1 \pm 4,1 \%$ и $72,7 \pm 4,3 \%$ соответственно. Среднее

Таблица

Функциональные результаты ФДТ в зависимости от уровня опухолевого поражения

Локализация	Полное восстановление проходимости	Частичное восстановление проходимости	Отсутствие эффекта	Всего
Верхняя треть пищевода	1 (1,9 %)	3 (5,8%)	1 (1,9 %)	5
Средняя треть пищевода	12 (23,1 %)	14 (26,9 %)	6 (11,5 %)	32
Нижняя треть пищевода	2 (3,8 %)	10 (19,9 %)	3 (5,8 %)	15
Всего	15 (28,8 %)	27 (51,9 %)	10 (19,2 %)	52

значение показателя Df было достоверно меньше у больных, перенесших комплексное лечение с применением ПХТ – 8,2, чем у первичных больных – 9,84 и больных, перенесших пробную диагностическую операцию – 10,75 ($p < 0,01$). Уменьшение данного показателя можно объяснить снижением метаболизма злокачественных клеток после специального лечения. Влияние на величину показателя Df оказывает и гистологическое строение опухоли, средняя величина показателя, регистрируемая для плоскоклеточного рака, – 9,16, аденокарциномы – 10,8 ($p < 0,05$).

Первые признаки изменения опухоли визуально регистрировались через несколько минут после начала сеанса фотодинамической терапии в виде отека слизистой оболочки пищевода, инъекции сосудов, гиперемии опухоли. Некротические изменения опухолевой ткани развивались в течение 5 дней после сеанса ФДТ. Реализация эффекта в виде некроза с уменьшением объема опухоли или её полной регрессии и эпителизации наступала через 28–35 сут после ФДТ. При увеличении просвета пищевода до 1 см и более, с возможностью прохождения для эндоскопа регистрировали полное разрешение дисфагии, в этом случае больной мог принимать любую пищу, эффект получен в 15 случаях (28,8 %). Увеличение просвета пищевода менее 1 см регистрировали как частичный эффект, при этом сопоставляли эндоскопическую картинку с клиническими результатами, уменьшение степени дисфагии получено у 27 пациентов (51,2 %). У 10 больных (19,2 %) основной группы результатом лечения было визуальное уменьшение объема опухоли пищевода с отсутствием клинического улучшения. Анализ эффективности ФДТ у больных раком пищевода, получавших ФДТ, в зависимости от локализации процесса представлен в таблице.

Определяющее значение для результата лечения имеет степень исходной дисфагии и протяженность опухоли пищевода. Лучшие результаты с полным разрешением дисфагии в 80 % случаев наблюдались в группе больных с дисфагией II степени и при лечении опухоли протяженностью 8 см и менее, у всех пациентов получена положительная динамика, с полным разрешением дисфагии более чем в 30 % случаев ($p < 0,05$). У больных с дисфагией IV степени эффект от ФДТ отсутствовал в 55,5 % случаев ($p < 0,05$). Благоприятными факторами также являются локализация опухоли в средней трети пищевода и гистологическое строение – плоскоклеточный рак.

При анализе отдаленных результатов установлено, что медиана выживаемости для больных исследуемой группы составила 27 нед. Наиболее существенными факторами, определяющими продолжительность жизни пролеченных больных, оказались распространенность опухолевого процесса и наличие отдаленного метастазирования – у половины больных, проживших менее 6 мес, исходно был диагностирован распространенный опухолевый процесс с наличием отдаленного метастазирования. Определяющим фактором, влияющим на продолжительность жизни, также служила степень выраженности дисфагии. Все больные с исходной дисфагией II степени пережили 6 мес, причем большая их часть наблюдается более года. Самая многочисленная группа больных с исходной дисфагией III степени в среднем наблюдались около 6 мес, год и более – 25 % пациентов. Больные с исходной дисфагией IV степени в большинстве случаев погибали в первые полгода после окончания лечения, редко наблюдались после проведенного лечения, более 6 мес наблюдался 1 пациент (14,3%), различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Более высокие показатели продолжительности жизни получены у больных с полным восстановлением проходимости – 80 % пациентов наблюдаются 1 год и более. В группе с частичным восстановлением проходимости более года находятся под наблюдением около 25 % больных. При отсутствии функционального эффекта после ФДТ более 6 мес наблюдался 1 больной ($p < 0,01$). Гистологическое строение опухоли и вариант перенесенного ранее лечения на продолжительность жизни существенного влияния не оказывали. Среди больных с положительным эффектом после ФДТ – 7 пациентов (13,5 %) наблюдаются со стойкой ремиссией 6 мес и более, максимальный срок наблюдения составляет более 18 мес. У 11 пациентов (21,1 %) проводились повторные курсы ФДТ, в связи с рецидивом опухоли, максимальное количество курсов составило – 3. У 10 больных (19,2 %) после ФДТ удалось провести специальное лечение, в т.ч. хирургические вмешательства выполнены в 2 случаях (3,8 %).

Наиболее частой причиной смерти больных основной группы являлось прогрессирование основного заболевания. Часть больных (17,3 %) погибли от сопутствующих заболеваний (геморрагический инсульт, инфаркт миокарда). Во время проведения ФДТ ни у одного больного не возникало тяжелых осложнений, все пациенты соглашались на повторные курсы ФДТ по показаниям. Основное осложнение ФДТ, которое развилось у 17 больных (32,7 %), – явления кожной фототоксичности, связанные с применением фотосенсибилизатора, – чаще всего наблюдалось в весенне-летний период, при несоблюдении предложенных рекомендаций. Кожные реакции купировались назначением десенсибилизирующей и антиоксидантной терапии.

Среди больных контрольной группы удалось достичь лучших функциональных результатов – полное восстановление проходимости получено у 12 (30,8 %), частичное – у 21 (53,7%), однако различия статистически не достоверны

по сравнению с аналогичными показателями в основной группе ($p > 0,1$), что в силу особенностей состава групп говорит о достаточно высокой эффективности ФДТ, сопоставимого с результатами стандартной лучевой терапии. Существенных различий по продолжительности жизни у больных контрольной группы не выявлено, медиана выживаемости составляет 29 нед. Небольшое различие в сроках наблюдения можно объяснить большим числом больных с IV стадией, обусловленной отдаленным метастазированием, в основной группе.

Таким образом, методика совместного применения ФД и ФДТ позволяет проводить более информативную диагностику, с точной оценкой площади поражения слизистой оболочки пищевода и возможностью прицельной биопсии, а также оценкой степени накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани для определения прогноза последующей ФДТ. Фотодинамическая терапия показала высокую эффективность в лечении больных РП, осложненного опухолевой обтурацией, позволяя достичь высокой степени функциональной реабилитации. Отсутствие тяжелых осложнений также демонстрирует возможности метода и необходимость его более широкого применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2005 г. М., 2001. С. 85–100.
2. Соколов В.В., Мамонтов А.С., Чиссов В.И. Эндоскопические методы лечения рака пищевода: 14-летний клинический опыт МНИОИ им. П.А.Герцена // Тезисы 6-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. М., 2002. С. 355–356.
3. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С. Эндоскопическая хирургия, ФДТ и эндопротезирование стенозирующего рака пищевода у инкурабельных больных // Паллиативная медицина и реабилитация. 2003. № 2. С. 91.
4. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Чиссов В.И. Способ лазерного облучения при эндоскопической фотодинамической терапии начального рака полых органов: Методические рекомендации для врачей. М.: МЗ РФ, МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. 7 с.
5. Чиссов В.И. Основные показатели состояния специализированной онкологической помощи населению России в 2005 г. М., 2006. С. 168.

Поступила 25.01.07