

УДК 616.24-006.6:615.831

Yu. A. Ragulin¹, V. N. Kapinus¹, M. A. Kaplan¹, V. N. Medvedev¹, G. V. Ponomarev²

THE POSSIBILITIES OF PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PHOTODITAZINI IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CENTRAL LUNG CANCER

¹ *Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk*² *Institute of Biomedical Chemistry RAMS, Moscow*

ABSTRACT

The photodynamic therapy (PDT) with Photoditazini as photosensitizer was performed to treat patients with central lung cancer. The promising results were obtained to treat the central lung cancer with bronchial obstruction. We conclude that PDT combined with radiotherapy may improve the results of treatment.

Key words: photodynamic therapy, lung cancer, combined therapy.

Ю. А. Рагулин¹, В. Н. Капинус¹, М. А. Каплан¹, В. Н. Медведев¹, Г. В. Пономарев²

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОДИТАЗИН В ЛЕЧЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКИХ

¹ *Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск*² *Институт биомедицинской химии РАМН, Москва*

РЕЗЮМЕ

Проведена фотодинамическая терапия больных центральным раком легкого с использованием фотосенсибилизатора Фотодитазин. Данная терапия дает хорошие результаты лечения центрального рака легких с экзобронхиальным ростом опухоли. ФДТ может использоваться в комбинированном лечении с лучевой терапией, улучшая ее результаты.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, рак легкого, комбинированное лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого — одно из наиболее часто встречающихся в мировой популяции злокачественных новообразований. По данным Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно регистрируются более 1 млн новых случаев рака легкого, из них более 900 тыс. со смертельным исходом. В настоящее время, несмотря на расширение показаний к специфическому лечению, большинство больных раком легкого (по данным некоторых авторов, до 75 %) не получают противоопухолевой терапии. В первую очередь, это связано с тем, что рак легкого в большинстве случаев выявляется на поздних стадиях и специфическое лечение оказывается невозможным. Часто противопоказанием к лечению является тяжелая сопутствующая патология больных, основную часть которых составляют лица пожилого и старческого возраста. В связи с этим пред-

ставляется актуальной задача поиска альтернативных методов оказания паллиативной и симптоматической помощи инкурабельным больным и выработки методик специфического лечения, которые будут обладать минимальными побочными эффектами [1].

Возможности современной онкологии расширились при появлении фотодинамической терапии. 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 прежде всего следует отметить фотохимические реакции с образованием синглетного кислорода, повреждающего клеточные мембраны. Усиление прямого фототоксического эффекта

происходит из-за нарушения кровообращения опухоли при повреждении эндотелия сосудов опухоли, термического воздействия поглощенных квантов света, цитокиновых реакций. Несомненными достоинствами данного метода лечения являются избирательность поражения опухоли и возможность многократного повторения лечебной процедуры.

К настоящему времени накоплен определенный опыт применения ФДТ в лечении онкологических больных, в частности это относится к паллиативной помощи и лечению неинвазивных и микроинвазивных форм рака. ФДТ может успешно использоваться для флюоресцентной диагностики опухоли в случае эндоскопических трудностей определения границ опухоли и выявления новых очагов. При лечении рака легких на стадии карцинома *in situ* у больных, имеющих противопоказания к лучевому и хирургическому лечению, ФДТ является методом выбора. 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 и соавт. показали преимущества фотодинамической терапии в решении данных задач перед неодимовым ИАГ-лазером [6, 7]. ФДТ также рассматривается как метод предоперационного лечения с целью увеличения операбельности и сокращения объема резекции, увеличения абластики хирургического вмешательства [8]. У больных со сниженными функциональными характеристиками возможно проведение фотодинамической терапии ранних форм периферического рака легких [9].

Таким образом, множество разноплановых работ в данном направлении диктуют необходимость продолжения исследований по возможности применения фотодинамической терапии в лечении рака легкого. Это касается систематизации имеющихся данных, определения показаний к проведению лечения и поиска определенного места ФДТ в лечении рака легкого, которая основывается на современных постулатах экспериментальной и клинической онкологии. Циторедуктивное действие, реализующееся через механизмы противоопухолевого действия ФДТ, способно улучшить результаты радио- и химиотерапии [3]. Восстановление проходимости бронхов в случае опухолевой обтурации препятствует развитию воспалительных и гнойных осложнений, что обеспечивает возможность адекватного проведения лучевой и химиотерапии. Повреждение эндотелия сосудов и следующий за этим тромбоз устраняют кровохарканье, являющееся противопоказанием к лучевой терапии при центральном раке легкого [10]. Основываясь на этих данных, мы считаем целесообразным проведение ФДТ в комбинированном лечении центрального рака легкого.

Цель исследования — оценка непосредственных результатов процедуры фотодинамической терапии и возможности применения ее в комбинированном и комплексном лечении центрального рака легкого.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Отдел лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН обладает большим опытом применения ФДТ для лечения рака кожи и слизистых, а в последние годы данный вид терапии широко используется для лечения центрального рака легкого. ФДТ Фотодитазинном была выполнена 12 больным, показаниями были рецидив заболевания после проведенного радикального лечения (4 больных), реканализация просвета обтурированного бронха в плане комбинированного лечения (6 больных), в 1 случае ФДТ стала единственным методом лечения, еще в 1 случае планировалось уменьшение объема хирургического вмешательства после процедуры ФДТ. Средний возраст больных составлял 59 лет, в основном это были мужчины (11 больных). По стадиям заболевания больные распределялись следующим образом: ПА стадия — 1 больной, ПБ — 1, ПБ — 2, IV — 6. У 2 пациентов выявлен мелкоклоточный рак, у 4 — плоскоклоточный ороговевающий рак, у 5 плоскоклоточный неороговевающий рак и у 1 — недифференцированный рак. Для проведения ФДТ использовали лазерную терапевтическую установку «Аткус-2», генерирующую лазерное излучение с длиной волны 662 нм. К опухолям подводилась световая энергия с плотностью излучения 100–300 Дж/см². Для доставки лазерного излучения к опухоли использовали кварцевые волоконные световоды диаметром до 0,8 мм с торцевым типом дистального конца и микролинзой. Эндоскопические процедуры выполняли с помощью фибробронхоскопа фирмы Olympus. За 2 ч до процедуры больным вводили фотосенсибилизатор Фотодитазин в дозе от 0,7 до 1,9 мг/кг массы тела на 200 мл физиологического раствора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Непосредственно после процедуры со стороны опухолевой ткани отмечались явления геморрагического воспаления различной степени выраженности и перифокальный отек. Срок наблюдения за больными составлял от 5 сут до 13 мес. В качестве оценки проведенного лечения использовали данные бронхоскопии, рентгенологическую картину, а также динамику жалоб больного. При бронхоскопии через 5–7 дней у 3 больных отмечалось поверхностное повреждение опухоли, у 8 — выраженный некроз опухолевой ткани, у 3 из них — повреждение окружающей здоровой ткани (исследование выполнено у 11 больных). При этом же исследовании 9 больных через месяц после ФДТ у 6 (67 % случаев) пациентов произошла полная регрессия экзофитного компонента опухоли (рис. 1 и 2), у 3 (33 %) больных отмечалось уменьшение опухолевого очага, причем выраженность регрессии опухоли, оцененная через месяц после ФДТ, не зависела от первичного ответа опухоли.

Клинически реализация эффекта фотодинамической терапии проявлялась в полном исчезновении кровохарканья у всех (8) больных, имевших этот симптом,

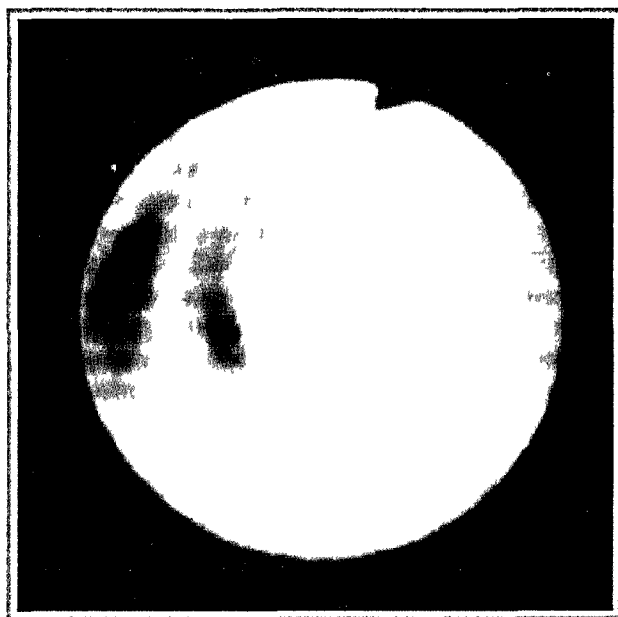


Рис. 1. Экзофитная опухоль obtурирует просвет правого нижнедолевого бронха

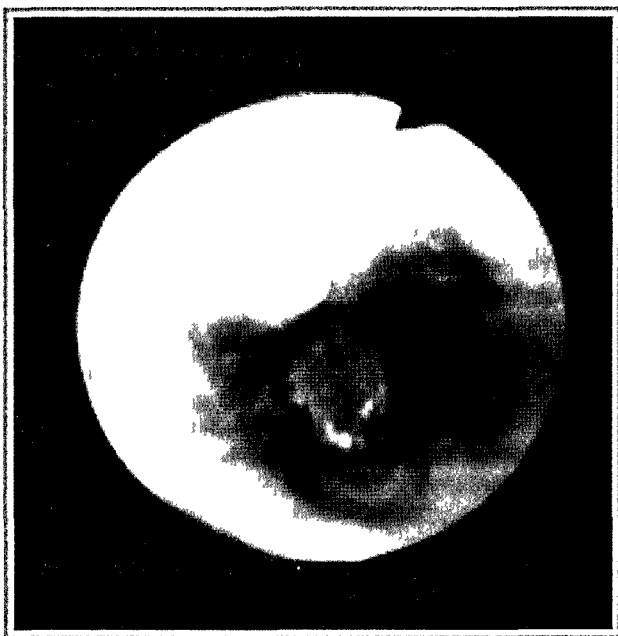


Рис. 2. 2 нед после ФДТ (Фотодитазин — 1,5 мг/кг, E-200 — Дж/см²). Бугристость стенок бронха, фибриновый налет, полная регрессия экзофитного компонента опухоли

в 1 случае было отмечено возобновление кровохарканья на фоне последующего прогрессирования заболевания и роста экзофитного компонента опухоли. Уменьшение кашля, который беспокоил всех пациентов, отметили 10 (83 %) больных, уменьшение одышки — 8 (67 %). Положительная рентгенологическая динамика в виде разрешения ателектаза и устранения вентиляционных нарушений отмечалась в 9 (71 %) случаях. Осложнение лечения наблюдалось в 1 слу-

чае — очаговая пневмония легкой степени тяжести, которая была купирована антибактериальными препаратами. 5 больным в плане комбинированного лечения после ФДТ проводился курс лучевой терапии. По нашему мнению, срок между методами лечения не должен превышать 4 нед в связи с возможным продолженным ростом опухоли. Проявлений кожной фототоксичности не было.

В настоящее время продолжается наблюдение за больными с целью определения качества их жизни и выживаемости, об отдаленных результатах комбинированного лечения говорить рано ввиду малого количества больных в исследовании и недостаточного срока наблюдения.

Полученные данные свидетельствуют о выраженной вспомогательной роли фотодинамической терапии в комбинированном лечении центрального рака легких, обеспечивающей возможность проведения лучевой терапии.

ВЫВОДЫ

Фотодинамическая терапия может быть эффективно применена для устранения экзофитного компонента опухоли и восстановления проходимости бронхиального дерева, улучшения результатов комбинированного лечения.

Уменьшение кашля, одышки и кровохарканья улучшает общее состояние больных, создает предпосылки для проведения лучевой терапии, устраняя противопоказания к ней.

ФДТ должна более широко применяться для лечения остаточных и рецидивных опухолей, а также при невозможности проведения радио- и/или химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куценко В. В., Гамалей 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. Спиченкова И. С., Каплан М. А., Сокол Н. И. Комбинированная лучевая и фотодинамическая терапия экспериментальной опухоли саркома М-1 у крыс // Рос. биотерап. журн. — 2003. — № 4. — С. 31–34.
4. Странадо Е. Ф., Скобелкин О. К., Ворожцов Г. Н. и др. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии // Рос. онкол. журн. — 1998. — № 4. — С. 13–18.
5. 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.
6. Ost D. Photodynamic Therapy in Lung Cancer // Oncology — 2000. — Vol. 14, No. 3. — P. 379–391.

7. *Pass H. I.* Photodynamic Therapy for palliation of locally advanced lung cancer // *Oncology* — 1999. — Vol. 13, No. 5. — P. 608–613.

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

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

10. *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.