

*А.Л. Акопов, А.А. Русанов, И.В. Чистяков, М.А. Уртенкова,
Н.В. Казаков, А.В. Герасин, Г.В. Папаян*

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ЦЕЛЬЮ УМЕНЬШЕНИЯ ОБЪЕМА РЕЗЕКЦИИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Проведен проспективный анализ результатов комбинированного лечения 22 пациентов с центральным НМКРЛ II–III стадии (поражение главных бронхов или нижних отделов трахеи), которые исходно расценивались как нерезектабельные или неоперабельные (12 больных по функциональным соображениям не могли перенести пневмонэктомию, а у 10 противопоказанием к первичной операции было вовлечение в опухоль дистальных отделов трахеи), но были оперированы после предоперационного лечения. Комбинированное лечение включало предоперационную эндобронхиальную ФДТ и химиотерапию с последующей операцией и интраоперационной ФДТ краев резекции. ФДТ проводилась с использованием хлорина Е6 (Радахлорин) и светом длиной волны 662 нм. Общая частота ремиссий после неоадьювантного лечения составила 82%, эндоскопическая ремиссия отмечена у 21 из 22 больных (95%). Десяти больным произведена пневмонэктомию, 12 — лобэктомию. 19 оперативных вмешательств расценены как радикальные (R0-86%), три — как микроскопически нерадикальные (R1-14%). Степень лимфогенного метастазирования pN0 диагностирована у 6 больных (27%), pN1 — у 14 (64%) и pN2 — у двух больных (9%). Операционная летальность 5%.

В отдаленном периоде в течение всего периода наблюдения ни у одного пациента не отмечено развития локального рецидива. Годичная выживаемость составила 95%, 3-летняя — 91%. ФДТ может играть важную роль в комбинации с хирургическим лечением НМКРЛ и позволяет уменьшить объем резекции у части исходно нерезектабельных или неоперабельных больных.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, фотодинамическая терапия, эндобронхиальная, интраоперационная

Рак легкого — основная причина смерти от онкологических заболеваний у мужчин и женщин [7]. В большинстве наблюдений толь-

ко радикальное хирургическое вмешательство позволяет рассчитывать на излечение. К сожалению, на момент диагностики у трети больных немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) имеют место нерезектабельная стадия заболевания или существенное снижение функциональных резервов, при которых радикальное хирургическое лечение не может быть выполнено. В связи с этим актуальным остается вопрос об увеличении числа пациентов, которые могут быть оперированы радикально.

Одним из путей решения этой проблемы является предоперационное лечение. С 1990-х годов множество исследований неоадьювантной химиотерапии представили небольшое улучшение выживаемости по сравнению с только 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 [3, 4].

В единичных зарубежных исследованиях показано, что применение предоперационной эндобронхиальной фотодинамической терапии (ФДТ) может способствовать повышению операбельности за счет уменьшения объема резекции [8, 10, 12]. 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 легкого, так и при запущенных стенозирующих опухолях [2, 3].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность комбинированного лечения исходно нерезектабельного и неоперабельного НМКРЛ, включающего предоперационную эндобронхиальную и интраоперационную ФДТ, проводимую с целью уменьшения объема резекции.

Материалы и методика

Проведен проспективный анализ результатов лечения 22 больных центральным НМКРЛ II-III стадии с поражением главных бронхов или дистальной части трахеи, которым проведена предоперационная эндобронхиальная ФДТ и химиотерапия с последующей операцией и интраоперационной ФДТ. На момент включения в исследование больные расценивались как нерезектабельные или функционально неоперабельные: 12 из них по функциональным соображениям не могли перенести пневмонэктомию, а у оставшихся 10 противопоказанием к первичной операции было вовлечение в опухоль дистальных отделов трахеи.

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

В качестве предоперационной химиотерапии больные получали паклитаксел (200 мг/м², вводимый внутривенно в течение 3 ч.) и карбоплатин (AUC<6 внутривенно в течение ч.) каждые 21 день в течение трех циклов. Доза препарата могла меняться в соответствии с проявлением специфической токсичности.

Эндобронхиальная ФДТ проводилась под местной анестезией с использованием фотосенсибилизатора второго поколения хлорина Е6 (Радахлорин®, ООО «Рада-фарма», РФ) в дозе 1 мг/кг массы тела и светом длиной волны 662 нм. Облучение проводилось путем подведения световода с диффузором цилиндрической формы к опухоли через рабочий канал фибробронхоскопа, через 2 ч. после начала внутривенного введения фотосенсибилизатора (длительность инфузии 30 мин.) до достижения суммарной дозы облучения 150 Дж/см², за 24–48 ч. до начала очередного курса химиотерапии.

Через 2 недели после третьего введения противоопухолевых препаратов проводилось повторное исследование больных для оценки эффективности лечения и резектабельности (операбельности) [14]. Эндоскопическая полная ремиссия диагностировалась при 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 эндоскопическая стабилизация.

Хирургическое вмешательство проводилось в течение 3–6 недель после последнего цикла химиотерапии при наличии ответа (полная или частичная ремиссия) на проводимое лечение. После введения больного в наркоз и интубации трахеи начиналось внутривенное капельное введение раствора фотосенсибилизатора. Параллельно начиналось выполнение самого оперативного вмешательства. После макроскопически полного удаления легкого или части легкого с опухолью, не ранее чем через 2 ч. после начала инфузии фотосенсибилизатора, стерильный световод с диффузором в виде линзы на конце, соединенный с источником лазерного излучения, подводился через торакотомную рану на расстояние 5–7 мм от зоны облучения (открытая культя бронха, участки возможного метастазирования в средостение, другие края резекции). Физические параметры интраоперационной и эндобронхиальной ФДТ были одинаковы. После завершения сеанса облучения производилось ушивание культи бронха вручную атравматической нитью. В дальнейшем оперативное вмешательство завершалось по стандартной схеме. Адьювантная противоопухолевая терапия не проводилась.

Срок наблюдения за больными составил от 6 до 57 мес. (в среднем, 31 мес.). Каждые шесть месяцев после опе-

рации пациентам проводились клиническое исследование, компьютерная томография и фибробронхоскопия (ФБС).

Результаты

В общей сложности предоперационная ФДТ в сочетании с химиотерапией проведена 27 больным, исходно признанным нерезектабельными или неоперабельными. 22 из них (81%) в последующем произведены резекционные хирургические вмешательства. Они и составили материал настоящего исследования.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Признак	Показатель (n=22)
Средний возраст, лет (интервал)	62±5 (44–72)
Общее состояние (ECOG), 0:1:2	15:4:2
Стадия, IIA:IIIB:IIIA:IIIB	2:2:7:11
Вариант НМКРЛ	
• Плоскоклеточный	15
• Аденокарцинома	5
• Крупноклеточный	2

Все пациенты были лицами мужского пола. Средний возраст больных составил 64 года (от 44 до 77 лет). Плоскоклеточный рак легкого был у 15 больных (68%), аденокарцинома — у 5 (23%) и у 2 пациентов — крупноклеточный рак (9%). Распределение больных по стадиям было следующим: сIIa стадия — 2 больных (T2N0M0 — 2), сIIб — 2 больных (T3N0M0), сIIa стадия — 7 больных (T3N1M0 — 4, T3N2M0 — 3) и сIIб стадия — 11 больных (T4N0M0 — 4, T4N1M0 — 4, T4N2M0 — 3).

Проксимальная граница опухоли, по результатам ФБС, локализовалась в правом главном бронхе в четырех наблюдениях, в левом главном бронхе — в восьми, на уровне бифуркации трахеи — в шести (из них в пяти первичной опухолью поражалось левое легкое), нижних 1–3 колец трахеи — в четырех наблюдениях (из них в трех — слева). Полная окклюзия главного бронха с ателектазом соответствующего легкого имела место у пяти больных.

У 12 функционально неоперабельных больных средний уровень ОФВ1 составил 32% от должного (от 24% до 44%). Несмотря на то, что рак легкого был центральным и обтурация крупных бронхов, несомненно, сама по себе влияла не снижение функциональных показателей, выполнение пневмонэктомии было признано нецелесообразным, в том числе, в связи с наличием выраженных эмфизематозных изменений в контрлатеральном легком (7 больных)

или снижением фракции изгнания правого желудка (5 больных).

86% больным проведены все планируемые курсы химиотерапии. У 3 больных химиотерапия была прервана по причине развития нежелательных явлений. Нейтропения 3–4 степени была у 23% больных. Анемия и тромбоцитопения развились у 4 пациентов.

Продолжительность 1 сеанса ФДТ составляла от 9 до 14 мин. Осложнений во время проведения эндобронхиальной ФДТ не было. Ни у одного больного не отмечено повышения светочувствительности кожи или глаз. У 2 пациентов в течение первых суток после сеансов ФДТ развилось кровохарканье, купированное консервативно.

Общая частота ремиссий, оцениваемая по результатам повторной компьютерной томографии, составила 82%. Полных ремиссий не зафиксировано. У 4 пациентов имела место стабилизация. Эндоскопическая ремиссия отмечена у 21 из 22 больных (95%) (табл. 2). У 12 функционально неоперабельных больных, которым исходно необходимо было выполнить пневмонэктомию, признаков опухолевого поражения главных бронхов после ФДТ и химиотерапии выявлено не было. Из 10 больных с исходным опухолевым поражением трахеи удалось добиться полного макроскопического (по результатам ФБС) исчезновения опухолевых элементов в трахее у 9. Более того, у 7 пациентов (32%) при ФБС полностью отсутствовали признаки центральной опухоли.

Среди 12 больных с низкими функциональными резервами значение показателя ОФВ1 выросло у всех за счет восстановления проходимости главных бронхов, в среднем, с 32% до 42% от должного.

Как отмечено выше, всем 22 пациентам произведены резекции легких: 9 больным произведена пневмонэктомия (у 8 из них — слева), 1 больному — правосторонняя пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи, 3 больным — нижняя билобэктомия справа, 8 — нижняя лобэктомия слева, 1 — нижняя лобэктомия справа. Трем пациентам произведены бронхопластические вмешательства, 3 — ангиопластические. Особенностью оперативных вмешательств при

проведении интраоперационной ФДТ являлось максимально позднее пересечение легочной артерии и бронхиальных артерий; тщательный гемостаз; ушивание культи бронха узловыми швами или наложение бронхиального или сосудистого анастомоза только после проведения сеанса ФДТ. Технических сложностей по время проведения интраоперационной ФДТ не отмечено, длительность ее составила от 10 до 14 мин.

После планового патоморфологического исследования удаленных препаратов 19 оперативных вмешательств расценены как радикальные (R 0–86%), 3 — как микроскопически нерадикальные (R 1–14%). Макроскопически нерадикальных резекций не было. У всех больных с признаками R1 резекций были обнаруженные при плановом гистологическом исследовании комплексы опухолевых клеток в крае резекции бронха. Степень лимфогенного метастазирования pN0 диагностирована у 6 больных (27%), pN1 — у 14 (64%) и pN2 — у 2 больных (9%).

В раннем послеоперационном периоде аритмия имела место у 3 пациентов (15%). У 1 больного развилась частичная несостоятельность трахеобронхиального анастомоза, он умер на двадцатые сутки после операции от массивного желудочного кровотечения.

В отдаленном периоде в течение всего периода наблюдения ни у одного пациента не отмечено развитие локального рецидива. Годичная выживаемость составила 95%, трехлетняя — 91%.

Обсуждение

Целый ряд проспективных рандомизированных исследований установил тенденцию к улучшению выживаемости при применении предоперационной химиотерапии по сравнению с только 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 НМКРЛ III стадии характеризуются нерезектабельной местнораспространенной опухолью или не могут перенести хирургическое вмешательство по функциональным соображениям (т.е., являются неоперабельными) [1]. Теоретически, часть таких больных могла бы быть успешно оперирована после соответствующей предоперационной подготовки, например, путем уменьшения необходимого объема резекции в случае непереносимости пневмонэктомии.

В настоящей работе оценивается возможность расширения контингента оперируемых больных НМКРЛ путем применения ФДТ на предопера-

Таблица 2

Частота клинических и эндобронхиальных ремиссий после неоадьювантного лечения

Ремиссия	Клиническая	Эндобронхиальная
Полная	0	32%
Частичная	82%	63%
Стабилизация	18%	5%
Прогрессирование	0	0%

ционном и интраоперационном этапе в качестве компонента комбинированного лечения. При этом принципиально важным является достижение радикальности хирургического вмешательства, несмотря на уменьшение объема удаляемой части легкого или трахеобронхиального дерева.

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. 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].

Эндобронхиальная ФДТ за рубежом применялась и ранее с целью уменьшения объема предполагаемой резекции. Мы обнаружили 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 НМКРЛ, 78% из которых характеризовались III стадией заболевания. 57% больных, исходно расцененных как нерезектабельные, подвергнуты в последующем хирургическому лечению, а 27% больных, которые нуждались в пневмонэктомии, произведены лобэктомии [12]. Следует однако 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 опухоли. 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 интраоперационной ФДТ, способствующей дополнительной гибели опухолевых клеток [3].

Представленное исследование свидетельствует о том, что ФДТ может играть важную роль в комбинации с хирургическим лечением НМКРЛ и позволяет уменьшить объем резекции у части исходно нерезектабельных или неоперабельных больных. Применение ФДТ на предоперационном этапе, наряду с химиотерапией, позволило достичь уменьшения распространенности опухолевого процесса и выполнить операцию меньшего объема, чем это было необходимо исходно. Интраоперационная ФДТ, в свою очередь, могла способствовать элиминации опухолевых клеток из края резекции (культи) бронхов, о чем свидетельствуют отсутствие в отдаленном периоде местных рецидивов и сравнительно высокая 3-летняя выживаемость.

Полученные результаты должны оцениваться критически с учетом относительно небольшого числа пациентов, включенных в исследование.

Авторы надеются, что представленное исследование позволит повысить интерес специалистов к применению метода ФДТ в лечении рака легкого и другой онкологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопов А.Л., Левашев Ю.Н. Эксплоративные торакотомии: причины неоперабельности первичного рака легкого // *Вопр. онкол.* — 2002. — Т. 48. — 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 легкого // *Вопр. онкол.* — 2007. — Т. 53. — С. 461–467.
3. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии // *Практ. онкол.* — 2007. — № 4. — С. 204–210.
4. Соколов В.В., Телегина Л.В., Филоненко Е.В. и др. Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия у больной с множественными карциноидами гортани, трахеи и бронхов // *Росс. онкол. журн.* — 2006. — № 4. — С. 45–46.
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. — Vol. 20. — P. 247–253.
6. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic therapy // *J Natl Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 90. — P. 889–905.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008 // *CA Cancer J Clin.* — 2008. — Vol. 58. — P. 71–96.
8. Konaka C, Usuda J, Kato H. Preoperative photodynamic therapy for lung cancer // *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* — 2000. — Vol. 101. — P. 486–489.
9. Moghissi K, Dixon K, Stringer M, et al. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresect-

- able lung cancer: experience of 100 cases // *Europ J Cardiothorac Surg.* — 1999. — Vol. 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. — Vol. 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. — Vol. 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. — Vol. 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. — Vol. 21. — P. 1–6.
 14. Therasse P, Arbutck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors // *J Natl Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 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. — Vol. 16. — P. 2198–2204.
 16. Vrouenraets MB, Visser GW, Snow GB, van Dongen GA. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23. — P. 505–522.

*A.L. Akopov, A.A. Rusanov, I.V. Chistyakov,
M.A. Urtenova, N.V. Kazakov,
A.V. Gerasin, G.V. Papayan*

APPLICATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY TO REDUCE THE AMOUNT OF RESECTION FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

I.P. Pavlov State Medical University, St. Petersburg

A prospective analysis of results of combined treatment of 22 patients with central stage II–III non-small cell lung cancer (NSCLC) was performed (the defeat of the main bronchi or lower parts of the trachea), which initially had been regarded as unresectable or inoperable (12 patients for functional reasons could not pass pneumonectomy, and in 10 patients a contraindication to primary surgery was the involvement of the distal trachea in tumor), but underwent surgery after preoperative treatment. Combination therapy included preoperative endobronchial photodynamic therapy (PDT) and chemotherapy followed by surgery and intraoperative PDT resection margins. PDT was carried out with the use of chlorine E6 (Radachlorin) and light wavelength of 662 nm. Overall response rate after neoadjuvant treatment was 82 %, endoscopic remission was observed in 21 of 22 patients (95%). 10 patients underwent pneumonectomy, 12 — lobectomy. 19 surgical interventions were regarded as radical (R0–86%), 3 — as microscopically non-radical (R1–14%). Degree of lymphatic metastasis spreading pN0 was detected in 6 patients (27 %), pN1 — in 14 (64%) and pN2 — in 2 patients (9 %). Surgical lethality was 5%. In the late time of the whole observation period none of the patients developed local recurrence. One-year survival was 95%, 3-year — 91%. PDT can play an important role in combination with surgical treatment for NSCLC and reduces the amount of resection in part of initially unresectable or inoperable patients.

Поступила в редакцию 28.02.2013