

*А.Л. Акопов, А.А. Русанов, М.А. Уртеннова, А.О. Черемных, И.В. Чистяков,
Н.В. Казаков, А.В. Герасин, А.И. Романихин*

Эффективность эндобронхиальной фотодинамической терапии в сочетании с химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого

НИИ хирургии и неотложной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава РФ

Цель. Оценка безопасности и эффективности комбинированного лечения больных центральным немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ), включающего проведение противоопухолевой химиотерапии и эндобронхиальной фотодинамической терапии (ФДТ). **Метод.** Проведено проспективное исследование результатов лечения двух групп больных центральным распространенным НМКРЛ, в каждую из которых включено 75 больных. В основной группе пациентам проводилась первая линия химиотерапии в сочетании с эндобронхиальной ФДТ, в группе сравнения — только химиотерапия. Применялись отечественные фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в дозе 1 мг/кг массы тела больного, плотность энергии света длиной волны 662 нм — 100-150 Дж/см². **Результаты.** Исследуемые группы были сопоставимы по основным клиническим параметрам. Серьезных осложнений ФДТ не наблюдалось. Частота развития нежелательных явлений в обеих группах была одинакова ($p=0,25$). Прогрессирование заболевания в процессе лечения достоверно чаще имело место в группе сравнения ($p=0,05$). Общая частота ремиссий по результатам клинико-рентгенологического исследования составила 90% в основной группе и 76% в группе сравнения ($p=0,02$). Годичная выживаемость в основной группе — 60%, в группе сравнения — 41% ($p=0,03$). **Вывод.** Эндобронхиальная ФДТ, проводимая вместе с химиотерапией, характеризуется эффективностью и безопасностью, позволяет достичь большей частоты ремиссий и улучшить выживаемость нерезектабельных больных центральным НМКРЛ III–IV стадий.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, фотодинамическая терапия

Для нерезектабельных больных немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) стандартным подходом к терапии является системное противоопухолевое лекарственное лечение или химиолучевая терапия. Число больных, у которых

вследствие проведения лекарственного лечения можно прогнозировать развитие ремиссии той или иной степени, не превышает, в среднем, 60%. Клинический опыт показывает, что нередко рентгенологическая ремиссия может сочетаться с сохранением опухолевого стеноза трахеи или крупного бронха, что, в конечном счете, определяет наличие выраженных жалоб и нередко является причиной развития тяжелых, фатальных осложнений [1, 4, 7].

Одним из вариантов комбинированного подхода к лечению распространенного НМКРЛ может быть сочетание лекарственного противоопухолевого лечения и локальной фотодинамической терапии (ФДТ). Теоретически такая комбинация осуществима при наличии у больного центрального рака легкого [3, 10]. К сожалению, в современной научной литературе нет ни одной крупной работы, не говоря уже о сравнительных исследованиях, посвященных анализу такой лечебной тактики у больных центральным НМКРЛ, где были бы сформулированы показания и разработаны методические подходы, отсутствует анализ осложнений. Не ясна даже целесообразность подобной лечебной комбинации.

Целью данного исследования явилась оценка безопасности и эффективности комбинированного лечения больных центральным НМКРЛ, включающего в себя проведение противоопухолевой химиотерапии и эндобронхиальной ФДТ.

Материал и методы

Исследование носило проспективный характер и проводилось с 2007 по 2014 годы.

Критериями включения в исследование были: возраст больных старше 18 лет, гистологически доказанный нерезектабельный центральный немелкоклеточный рак легкого III или IV стадии, компенсированная функция сердечно-сосудистой системы, удовлетворительные гематологические и биохимические показатели для проведения химиотерапии, отсутствие противоопухолевого лекарственного лечения рака легкого в анамнезе. Критериями исключения были: выявленная мутация EGFR и транслокация ALK, непереносимость противоопухолевой химиотерапии по причине тяжелой сопутствующей патологии, наличие второй активной злокачественной опухоли, метастазы в головной мозг.

Допускалось наличие в анамнезе хирургического вмешательства по поводу рака легкого с развитием локального рецидива.

В основную группу включено 75 больных, которым проводилась первая линия противоопухолевой химиотерапии в сочетании с эндобронхиальной ФДТ. Группу сравнения составили 75 больных центральным раком легкого, которым проводилась только первая линия химиотерапии, эти пациенты также соответствовали критериям включения и исключения.

В качестве первой линии химиотерапии применялись двухкомпонентные платиносодержащие комбинации химиопрепаратов: Цисплатин 75 мг/м² + Пеметрексед 500 мг/м²; Цисплатин 75 мг/м² + Гемцитабин 1250 мг/м²; Цисплатин 75 мг/м² + Паклитаксел 175 мг/м²; Карбоплатин АUC 6 + Паклитаксел 175 мг/м²; Цисплатин 75 мг/м² + Этопозид 120 мг /м². Схемы химиотерапии подбирались в зависимости от гистологического варианта НМКРЛ, сопутствующей патологии.

Сеанс эндобронхиальной ФДТ проводился за 24–48 часов до каждого планируемого курса полихимиотерапии. Применялись отечественные фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в дозе 1 мг/кг массы тела больного, плотность энергии света длиной волны 662 нм составляла от 100 до 150 Дж/см². Интервал между курсами химиотерапии — 21 сутки, между сеансами ФДТ — 20–22 суток. Первая линия включала в себя проведение 6 курсов химиотерапии. Если имела место прогрессия заболевания, назначалась вторая линия лекарственного лечения.

Сеансы эндобронхиальной ФДТ продолжались независимо от ответа на лечение или прогрессирования, однако

в случае полной эндобронхиальной ремиссии интервалы между сеансами ФДТ увеличивались с 3 до 6 недель. Ремиссия у больных обеих групп оценивалась на основании результатов компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости, малого таза и, при необходимости, головного мозга, выполняемой каждый 42±3 суток после начала лечения; в оценке ремиссий применялись критерии RECIST 1-1.

Для оценки динамики эндобронхиальной картины использовали критерии, предложенные В.В. Соколовым с соавторами: полным регрессом (ПР) считали отсутствие эндоскопических признаков остаточной опухоли; выраженная регрессия (ВР) определялась при наличии морфологически подтвержденной остаточной опухоли не менее 50% первоначального размера; частичная регрессия (ЧР) устанавливалась при остаточной опухоли более 50% ее первоначального размера [4].

Анализ результатов лечения больных НМКРЛ в основной группе и в группе сравнения предполагал сравнение токсичности и частоты ремиссий в двух группах, а также выживаемости. Статистическое сравнение результатов лечения проводилось с помощью Fisher exact test, а сравнение выживаемости — с помощью Log-rank test.

Результаты

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

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Характеристика	Основная группа (n=75)	Группа сравнения (n=75)	Уровень p
Средний возраст, лет (интервал)	62±8 (36–82)	61±8 (41–79)	–
Пол, М:Ж	63:12	67:8	0,12
Общее состояние (ЕСОГ), 0:1:2	26:31:18	23:37:15	0,13
Стадия, III:IV	59:16	61:14	0,15
Вариант НМКРЛ: плоскоклеточный аденокарцинома крупноклеточный диморфный	49 (65,3%) 13 (17,3%) 7 (9,3%) 6 (8%)	53 (70,7%) 10 (13,3%) 8 (10,7%) 4 (5,3%)	0,11
Первичная опухоль T1 T2 T3 T4	2 (3%) 9 (12%) 30 (40%) 29 (39%)	1 (2%) 8 (11%) 37 (55%) 24 (32%)	0,19
Лимфогенная диссеминация N0 N1 N2 N3	6 (8%) 24 (32%) 36 (48%) 9 (12%)	6 (8%) 19 (25%) 42 (56%) 8 (11%)	0,17
Стадия НМКРЛ III IV	59 (79%) 16 (21%)	61 (81%) 14 (19%)	0,15

Таблица 2. Вовлечение бронхиального дерева в опухолевый процесс

Характеристика	Основная группа (n=75)	Группа сравнения (n=75)	Уровень p
Поражение трахеи	21 (28,0%)	18 (24,0%)	0,13
Поражение главных бронхов	32 (42,7%)	29 (38,7%)	0,12
Поражение долевых бронхов	11(14,7%)	13 (17,3%)	0,16
Поражение сегментарных бронхов	5 (6,7%)	11(14,7%)	0,06
Характер стеноза экзофитный компрессионный смешанный	43 (57%) 9 (12%) 23 (31%)	50 (66%) 1(2%) 24 (32%)	0,07
Протяженность стеноза, см	2 (от 1,2 до 3,2)	1,4 (от 1,5 до 2,2)	-

Результаты бронхоскопии представлены в табл. 2. Опухоль характеризовалась экзофитным и смешанным ростом в 66 (88%) и 74 (98%) наблюдениях в основной группе и группе сравнения, соответственно, в остальных наблюдениях имел место компрессионный стеноз ($p=0,07$).

Продолжительность одного сеанса ФДТ составляла от 9 до 18 минут. Ни у одного больного не отмечено повышения светочувствительности кожи или глаз. У трех пациентов в течение первых суток после сеансов ФДТ развилось кровохарканье, купированное консервативно. Других осложнений ФДТ не наблюдалось.

62 больным (83%) основной группы и 56 больным группы сравнения (75%) проведены все планируемые курсы первой линии химиотерапии. В среднем, в основной группе проведено 5,2 курса химиотерапии первой линии, в группе сравнения — 4,9 курсов. В основной группе проведение химиотерапии было прервано по причине нежелательных явлений у 5 больных (7%), в группе сравнения — в 4 наблюдениях (5%) ($p=0,25$).

Полные и частичные ремиссии по результатам клиничко-рентгенологического исследования отмечены у 47 больных (63%) в основной группе и у 37 больных (49%) в группе сравнения ($p=0,02$) (табл. 3). Полных клинических ремиссий удалось достичь у 8 пациентов (11%) в основной группе и у 2 (3%) в группе сравнения ($p=0,04$). Прогрессирование заболевания диагностировано у 11% больных основной группы и 20% больных группы сравнения ($p=0,05$).

Полный эндобронхиальный регресс центральной опухоли при бронхоскопии отмечен у 16 пациентов основной группы (21%) и у 5 больных группы сравнения (7%) ($p=0,01$) (табл. 3). При этом общее количество пациентов основной группы, у которых достигнута эндобронхиальная ремиссия, составило 95%, а в группе сравнения — 81% ($p=0,01$).

12 месяцев после постановки диагноза пережили 45 больных основной группы (60%) и 31 больной группы сравнения (41%) ($p=0,03$). На рис. 1 показаны кривые выживаемости пациентов обеих групп.

Таблица 3. Частота ремиссий у больных обеих групп

Клиническая ремиссия	Эндобронхиальная ремиссия	
	Основная группа (n=75)	Группа сравнения (n=75)
Полная	8 (10,7%)	2 (2,7%)
Частичная	39 (52,0%)	35 (46,7%)
Стабилизация	20 (26,7%)	23 (30,7%)
Прогрессирование	8 (10,7%)	15 (20,0%)

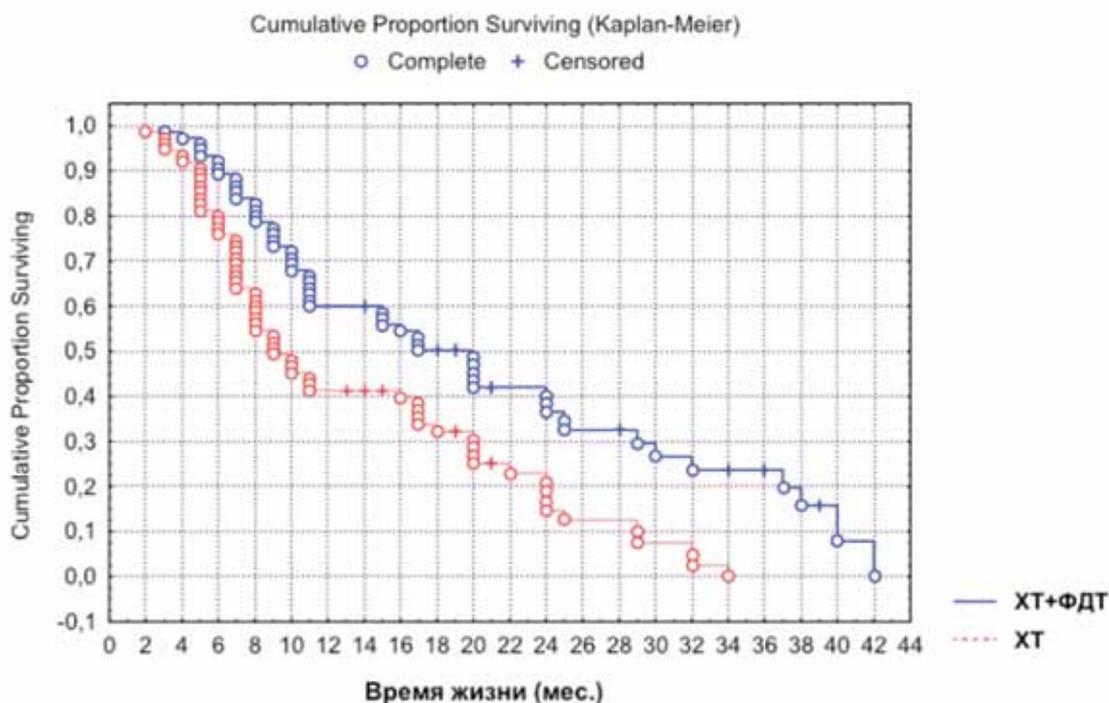


Рис. 1. Выживаемость больных в сравниваемых группах ($p=0,03$)

Обсуждение

Поиск путей повышения эффективности лечения нерезектабельных больных НМКРЛ — одна из важнейших задач современной онкологии.

Несмотря на то, что проведенное исследование не носило рандомизированного характера, преимущества комбинации химиотерапии с эндобронхиальной ФДТ оказались очевидными по сравнению с одной только химиотерапией. Частота эндобронхиальных ремиссий в основной группе была достоверно выше, несколько лучше оказались и клинико-рентгенологические результаты лечения у больных, получавших ФДТ.

Можно было предполагать, что применение еще одного лекарственного препарата — фотосенсибилизатора — может повысить токсичность и без того агрессивной цитостатической терапии, но этого не произошло. Число проведенных курсов лечения, частота развития нежелательных явлений были практически одинаковыми в обеих группах. Следует также отметить безопасность проведения ФДТ на фоне химиотерапии. Выживаемость у больных, получавших ФДТ, оказалась существенно лучше, чем у пациентов группы сравнения.

Обычно химиотерапия и эндобронхиальная ФДТ применяются разными специалистами и не комбинируются друг с другом [2, 8]. ФДТ считается методом локального воздействия [9]. Однако полученные результаты вряд ли можно объяснить исключительно локальными лечебными эффектами ФДТ. В научной литературе есть работы, пытающиеся обосновать системность лечебного эффекта ФДТ [2, 5, 6], однако для окончательных выводов требуются еще более существенные доказательства.

Выводы

Эндобронхиальная ФДТ, проводимая вместе с химиотерапией, характеризуется эффективностью и безопасностью, позволяет достичь большей частоты ремиссий и улучшить выживаемость нерезектабельных больных центральным НМКРЛ III–IV стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопов А.Л., Русанов А.А., Папаян Г.В. и др. Эндобронхиальная фотодинамическая терапия под флюоресцентным контролем: фотодинамическая тераностика // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2016. — Т. 175. — № 5. — С. 26–31.
2. Акопов А.Л., Казаков Н.В., Русанов А.А., Карлсон А. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных // Biomedical Photonics. — 2015. — № 2. — С. 9–16.
3. Арсеньев А.И., Канаев С.В., Барчук А.С. и др. Опыт эндотрахеобронхиальных операций в комбинации с химиолучевыми методами при лечении распростра-

ненного немелкоклеточного рака легкого // Вопросы онкологии. — 2007. — Т. 53. — № 4. — С. 461–467.

4. Соколов В.В., Телегина Л.В., Трахтенберг А.Х. и др. Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при злокачественных опухолях трахеи и бронхов // Российский онкологический журнал. — 2010. — № 3. — С. 4–9.
5. Diaz-Jimenez J.P., Martinez-Ballarín J.E., Lluell A. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction // Eur. Respir. J. — 1999. — Vol. 14. — P. 800–805.
6. Ferrario A., Chantrain C.F., von Tiehl K. et al. The matrix metalloproteinase inhibitor prinomastat enhances photodynamic therapy responsiveness in a mouse tumor model // Cancer Res. — 2004. — Vol. 64. — P. 2328–2332.
7. Furukawa K., Kinoshita K., Saijo T. et al. Laser therapy and airway stenting for central-type lung cancer // Jpn. Med. Assoc. J. — 2003. — Vol. 46. — P. 547–553.
8. Hong, M.J., Cheon Y.K., Lee E.J. et al. Long-term outcome of photodynamic therapy with systemic chemotherapy compared to photodynamic therapy alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma // Gut Liver. — 2014. — Vol. 8. — P. 318–323.
9. Kato H., Usuda J., Okunaka T. et al. Basic and clinical research on photodynamic therapy at Tokyo Medical University Hospital // Lasers Surg. Med. — 2006. — Vol. 38. — P. 371–375.
10. Kimura M., Miyajima K., Kojika M. et al. Photodynamic Therapy (PDT) with Chemotherapy for Advanced Lung Cancer with Airway Stenosis // Int. J. Mol. Sci. — 2015. — Vol. 16. — P. 25466–25475.

Поступила в редакцию 25.05.2017 г.

*A.L. Akopov, A.A. Rusanov, M.A. Urtenova,
A.O. Cheremnykh, I.V. Chistyakov, N.V. Kazakov,
A.V. Gerasin, A.I. Romanikhin*

Effectiveness of endobronchial photodynamic therapy in combination with chemotherapy in non-small cell lung cancer

Research Institute of Surgery and Urgent Medicine,
I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
St. Petersburg

Aim. To evaluate safety and effectiveness of combined treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) including chemotherapy and endobronchial PDT.

Methods. Results of treatment for two groups of patients with central advanced NSCLC were compared, 75 patients in each. In arm A first line chemotherapy with endobronchial photodynamic therapy (PDT) was done, in arm B — chemotherapy only. PDT was performed with the use of chlorine based photosensitizers in the dose of 1 mg/kg body weight.

Results. Investigated groups were comparable. No serious PDT complications were observed. The number of patients progression ($p=0,05$) was significantly different in favour of arm A. Remission in arm A was noted in 90% of patients, in arm B — in 76% ($p=0,02$). One-year survival was 60% and 41% for groups A and B, respectively ($p=0,03$).

Conclusion. Combination of endobronchial PDT and chemotherapy is safe and effective, makes possible to improve results of treatment and survival in central advanced NSCLC.

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