

В.В. Соколов, Е.В. Филоненко

Фотодинамическая терапия больных ранним центральным раком легкого

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАННИМ ЦЕНТРАЛЬНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

В.В. Соколов, Е.В. Филоненко

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, г. Москва

## Резюме

В статье приведены результаты лечения раннего центрального рака легкого методом фотодинамической терапии (ФДТ). В исследование было включено 37 пациентов (52 опухолевых очага). Из 52 очагов опухолевого поражения преинвазивный рак (carcinoma in situ) зарегистрирован в 6 случаях, плоскоклеточный рак с инвазией в пределах слизистой и подслизистой слоев стенки бронха – в 46 случаях. 51 опухолевый очаг был первичным, 1 – остаточный после лучевой терапии. У 17 из 37 пациентов ранее было проведено хирургическое или комбинированное лечение по поводу рака другой локализации. Для ФДТ использовали фотосенсибилизаторы фотогем, фотосенс и радахлорин. Эффект от лечения оценивали через 3 мес. на основании данных эндоскопического и морфологического исследований, КТ, УЗИ, эндосонографии. Полная регрессия получена в 86,5% наблюдений, частичная регрессия – в 13,5%. Эффективность ФДТ зависела от размера опухолевого очага. При лечении опухолей размером до 1 см в наибольшем диаметре полная регрессия достигнута в 100% наблюдений, от 1,5 см до 2,0 см – в 28,6%, при размере опухолей больше 2 см полной регрессии достигнуть не удалось. Рецидив опухоли в срок от 1 года до 5 лет был диагностирован у двух пациентов, им успешно проведены повторные курсы ФДТ. Побочные эффекты включали в себя развитие воспалительных изменений слизистой оболочки в зоне ФДТ с развитием временного (сроком до 6-7 дней) локализованного фибринозного эндобронхита с обтурацией просвета сегментарного бронха фибриновыми пленками (7 пациентов), рубцовый стеноз сегментарного бронха (2 пациента). У всех больных зарегистрирована повышенная чувствительность к солнечному излучению, у двух пациентов – ожоги кожи открытых частей тела легкой степени. Метод показал высокую эффективность и может применяться при наличии преинвазивного центрального рака легкого, а также у больных с первично-множественным поражением бронхов и высоким риском осложнений хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, ранний центральный рак легкого, опухолевое поражение бронхов.

## Введение

По данным мировой статистики, заболеваемость и смертность от рака легкого (РЛ) за последнее столетие многократно возросла. В США каждый год выявляют 70 тыс. больных РЛ, и лишь в 10–15% случаев болезнь диагностируется на ранней стадии. В России РЛ ежегодно обнаруживается более чем у 55 тыс. пациентов [1–2].

Несмотря на совершенствование методов лечения, в мире сохраняется неутешительный прогноз для лиц, заболевших РЛ: менее 15% больных живут 5 и более лет после установления диагноза. По-прежнему отдаленные результаты при использовании различных методов лечения РЛ в значительной мере сохраняют зависимость от стадии опухолевого процесса на момент выявления заболевания. Наиболее благоприятными для излечения являются самые начальные стадии развития центрального рака легкого (ЦРЛ), когда еще нет метастазирования [1–4].

Расширение возможностей эндоскопической диагностики ранних форм рака трахеи и крупных бронхов стимулировало развитие нового направления в эндоскопическом лечении – радикальной или условно-радикальной внутрипросветной хирургии и терапии с удалением первичной злокачественной опухоли, поражающей только слизистую оболочку

бронхов. В последние годы наиболее эффективным методом при эндоскопическом лечении раннего центрального рака легкого является фотодинамическая терапия [3, 5, 6].

Метод фотодинамической терапии (ФДТ) при раннем и местнораспространенном центральном раке легкого был впервые применен в США и Японии в 1978–81 гг. Клинические исследования метода ФДТ группой Hayata Y. в Японии показали, что при поверхностном раннем центральном раке легкого (РЦРЛ) меньше 1 см в диаметре, полная регрессия достигается в 90% [6].

В 1982 г. Cortese D.A. и Kinsey J.H. опубликовали сообщение о ФДТ 4 ранних и 6 распространенных опухолей бронхов. При лечении ранних форм опухолей удалось достичь полной регрессии [7]. Kato H. и соавт. сообщают о ФДТ при опухолях различных органов у 242 больных, включая 100 пациентов центральным раком легкого. Было показано, что данный метод позволяет достичь полной регрессии опухоли при ранних стадиях (19 пациентов) и является паллиативным лечением при остальных наблюдениях ЦРЛ [8].

McCaughan J.S. и соавт. сообщили о лечении в течение 1982–1987 гг. 87 опухолей бронхов

у 45 больных Полная регрессия опухоли получена в 5 наблюдениях при лечении РЦРЛ. У остальных пациентов была достигнута частичная регрессия опухоли. Каких-либо осложнений при проведении лечения не было [9].

### Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена ФДТ у больных РЦРЛ применяют с 1992 г. Проанализирован опыт ФДТ 37 больных РЦРЛ. Все пациенты были мужчинами в возрасте от 41 до 80 лет. Возраст большинства больных (83,8%) находился в пределах от 51 до 70 лет.

Преклонный возраст и наличие выраженной сопутствующей патологии послужили основанием для отказа 27 пациентам в проведении хирургического лечения. У 10 больных выбор метода эндоскопического лечения был обусловлен первично-множественным характером опухолевого поражения и функциональной неоперабельностью.

Для ФДТ использовали фотосенсибилизаторы фотогем, фотосенс и радахлорин. Всего было проведено лечение 52 опухолей. У 27 пациентов проведена ФДТ одной опухоли, у 7 – двух первично-множественных синхронных (5) или метасинхронных (2) опухолей, у 1 – трех первично-множественных синхронных опухолей, у 2 – четырех первично-множественных синхронных опухолей.

Локализация опухоли на уровне субсегментарного бронха диагностирована в 2 наблюдениях (3,8%), на уровне сегментарного бронха – в 37 (71,2%), зонального – в 6 (11,6%) (верхнезональный – 4, бронх пирамиды – 2), долевого – в 2 (3,8%), главного – в 4 (7,7%), на гребне карины – в 1 (1,9%).

У больных данной группы 41 опухоль (78,9%) имела поверхностно-инфильтративную форму роста, 8 (15,4%) – узелково-инфильтративную форму, 2 (3,8%) – полиповидную форму, 1 (1,9%) – смешанную поверхностно-инфильтративную и узелково-инфильтративную форму.

Размер опухоли до 0,5 см диагностирован в 16 наблюдениях (30,8%), от 0,6 до 1,0 см – в 27 (51,9%), от 1,1 до 1,5 см – в 7 (13,5%), от 1,6 до 3 см – в 2 (3,8%).

Из 52 очагов опухолевого поражения преинвазивный рак (carcinoma in situ) наблюдался в 6 случаях (11,5%), плоскоклеточный рак с инвазией в пределах слизистого и подслизистого слоев стенки бронха – в 46 (88,5%). Первичная, ранее нелеченная опухоль диагностирована в 51 наблюдении (98,1%), остаточная опухоль после дистанционной лучевой терапии – в 1 (1,9%).

У 17 (45,9%) из 37 пациентов ранее было проведено хирургическое или комбинированное лечение

по поводу первично-множественного синхронного или метасинхронного рака другой локализации. Из них у 3 пациентов ранее было проведено лечение двух опухолевых очагов другой локализации. В 3 наблюдениях было комбинированное лечение рака гортани, в 4 – рака пищевода, в 1 – хирургическое лечение рака желудка, в 12 – хирургическое или комбинированное лечение рака другого легкого.

### Результаты и обсуждение

Непосредственный результат ФДТ оценивали через 1 мес. на основании данных эндоскопического, морфологического исследования, компьютерной томографии, УЗИ, эндосонографии. Критерии клинической оценки эффективности ФДТ включали в себя следующие показатели: полная регрессия опухоли – полное удаление опухоли, частичная регрессия опухоли – уменьшение размеров опухоли на 50% и более, стабилизация – уменьшение размеров опухоли менее чем на 50% или отсутствие признаков роста опухоли.

У одного из 37 пациентов ФДТ проведена как этап радикального хирургического лечения. У данного больного центральным раком верхней доли правого легкого II ст., T2N0M0 была экзофитная опухоль, обтурирующая просвет правого главного бронха. Кроме того, были диагностированы очаги дисплазии I–III степени и carcinoma in situ на стенке правого главного бронха. Для возможности проведения органосохраняющей операции и профилактики местного рецидива была выполнена ФДТ очагов дисплазии слизистой оболочки правого главного бронха. Проведен один сеанс ФДТ, через 2 нед. выполнена операция – верхняя лобэктомия справа, лимфаденэктомия. Больной наблюдается в течение 10 лет без признаков рецидива заболевания.

В остальных наблюдениях ФДТ была предпринята для полного удаления 51 очага РЦРЛ у 36 больных. В результате лечения достигнута полная регрессия 45 опухолей (86,5%), при этом после одного курса ФДТ – 42 опухолей. Проведение повторных курсов ФДТ позволило достичь полной регрессии еще 3 новообразований у 2 больных.

Результат ФДТ зависел от размера опухолевого поражения (таблица). При ФДТ опухолей размером до 1 см полная регрессия констатирована в 100% наблюдений, до 1,5 см – в 28,6%, а при размере опухолей свыше 2 см полных регрессий не было ( $p < 0,01$ ). Достоверное ухудшение результатов ФДТ при лечении опухолей большей площади может быть обусловлено тем фактом, что с увеличением размеров опухоли возрастает вероятность более глубокой инвазии в стенку органа.

Рецидив опухоли в срок от 1 года до 4 лет диагностирован у 2 больных, которым с успехом был проведен повторный курс ФДТ.

В данной группе больных один пациент умер на 3-и сутки после ФДТ от сердечно-легочной недостаточности (2,7%).

Статистический анализ выживаемости проведен с применением пакета прикладных программ Statistica методом Каплана-Мейера. Кривая выживаемости больных данной группы представлена на рис. 1. Медиана выживаемости составила 5,05 лет,

3-летняя выживаемость – 68±8%, 5-летняя – 50±12%.

Воспалительные изменения слизистой оболочки в зоне ФДТ с развитием локализованного фибринозного эндобронхита с обтурацией просвета сегментарного бронха, потребовавшего проведения от 2 до 4 повторных санационных фибробронхоскопических исследований, диагностированы на 1-е сутки после лечения у 7 пациентов.

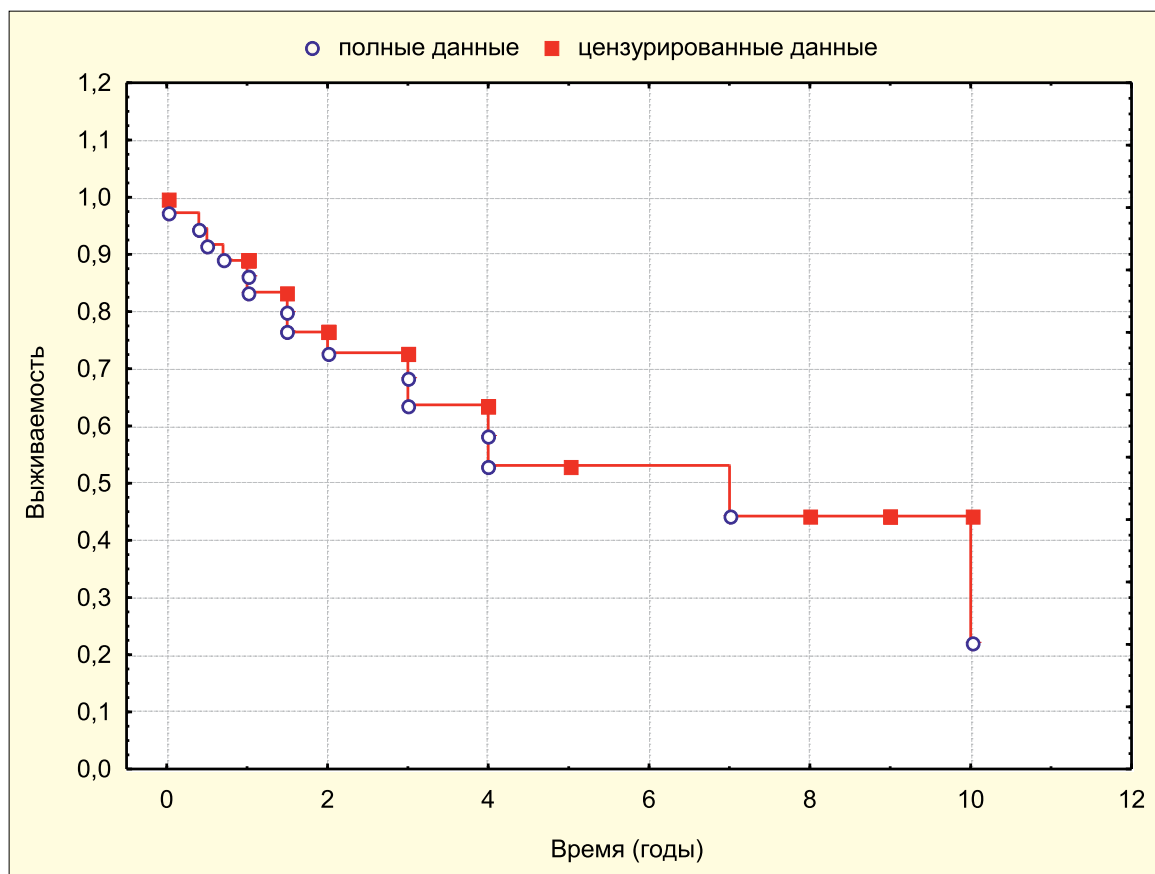
Рубцовый стеноз сегментарного бронха в зоне ФДТ с сужением его просвета до 0,1–0,2 см раз-

**Таблица**

Результаты ФДТ начального центрального рака легкого в зависимости от размера опухоли

Размер опухоли	Количество опухолей	Результат ФДТ	
		ПР	ЧР
До 1 см	43 (100%)	43 (100%)	-
от 1 до 1,5 см	7 (100%)	2 (28,6%)	5 (72,4%)
от 2,1 до 3,0 см	2 (100%)	-	2 (100%)

ПР – полная регрессия; ЧР – частичная регрессия



**Рис. 1.** Выживаемость больных начальным центральным раком легкого после ФДТ

вился у 2 пациентов. Нарушения вентиляции легочной ткани у данных больных при сроках наблюдения 4 и 5 лет не зарегистрировано.

Повышенная чувствительность к солнечному излучению зарегистрирована у 100% больных. У 2 пациентов возникли ожоги кожи открытых частей тела легкой степени в виде покраснения и отека после нарушения больными светового режима.

## Заключение

Таким образом, фотодинамическая терапия начального центрального рака легких является эффективным методом, который показан в первую очередь больным с первично-множественным опухолевым поражением бронхов, а также с высоким риском осложнений хирургического вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009.
2. McGarry R.C., Ronald C., Timmerman R. et al. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome // *Chest*. – 2002. – 121(4). – P. 1155–1158.
3. Jazieh A.R., Kyasa M.J., Sethuraman G., et al. Disparities in surgical resection of early-stage non-small cell lung cancer // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – 123 (6). – P. 1173–1176.
4. Nagamoto N., Saito Y., Ohta S., Sat M., et al. Relationship of lymph node metastasis to primary tumor size and microscopic appearance of rentgenographically occult lung cancer // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1989. – 13 (12). – P. 1009–1013.
5. Praveen N.M., Edell E., Sutedja T., et al. Treatment of early stage Non-small Cell lung cancer // *Chest*. – 2003. – Vol. 123. – P. 176–180.
6. Nayata Y., Kato H., Konaka C., Ono J. et al. Hematoporphyrin derivate and laser photoradiation in the treatment of lung cancer // *Chest*. – 1982. – Vol. 81. – P. 269–277.
7. Cortese D.A., Kinsey J.H. Endoscopic management of lung cancer with hematoporphyrin derivative phototherapy // *Mayo Clin. Proc.* – 1982. – 57 (9). – P. 543–547.
8. Kato H., Konaka C., Nishimiya K., et al. Photodynamic therapy in lung cancer // 1985. – 31 (6 Suppl). – P. 690–696.
9. McCaughan J.S., Hawley P.C., Walker J. Management of endobronchial tumors: a comparative study // *Semin. Surg. Oncol.* – 1989. – 5(1). – P. 18–47.

# PHOTODYNAMIC THERAPY IN PATIENTS WITH EARLY CENTRAL LUNG CANCER

V.V. Sokolov, E.V. Filonenko

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow

The results of photodynamic therapy (PDT) for early central lung cancer are represented in the article. The study included 37 patients (52 tumor lesions). For 52 lesions pre-invasive cancer (carcinoma in situ) was determined in 6 cases, squamous cell cancer with invasion within mucosal and submucosal layers of bronchial wall – in 46 cases. 51 tumors were primary lesion, 1 – residual after radiotherapy. 17 of 37 patients underwent previous surgical or combined modality treatment for cancer in other anatomical sites. For PDT we used photosensitizers photogem, photosens and radachlorine. The treatment response was assessed 1 months later by data of endoscopy and morphological study, CT, US and endosonography. Complete regression was achieved in 86,5% of cases, partial regression – in 13,5%. The efficacy of PDT was depended on tumor size. For lesion up to 1 cm in size complete regression was in 100% of cases, from 1.5 cm to 2.0 cm – in 28,6%, for tumors more than 2 cm the complete regression was not achieved. The recurrence of tumor was diagnosed in 2 patients in the period from 1 to 5 years with following successful repeated courses of PDT. Adverse effects included inflammation changes in mucosa at the PDT region with transient (up to 6-7 days) local fibrinous endobronchitis with obturation of segmental bronchial lumen by fibrin membranes (7 patients), scar stenosis of segmental bronchus (2 patients). All patients had increased sensitivity to sun exposure, mild skin burns at exposed areas of body were in 2 patients. The results showed that method was highly efficient and applicable for pre-invasive central lung cancer and in patients with multiple primary bronchial lesions and high risk of surgical complications.

**Keywords:** photodynamic therapy, early central lung cancer, bronchial tumor.

**Контакты:** Филоненко Е.В. E-mail: derkul23@yandex.ru