

УДК 616-006.04-085.831

Аминолов С.А.

## Неoadьювантная эндобронхиальная фотодинамическая терапия центрального немелкоклеточного рака легкого

Aminodov S.A.

### Neoadjuvant endobronchial photodynamic therapy in the treatment of central non-small cell lung cancer

ГУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»

*Цель работы* – разработка методики проведения неoadьювантной предоперационной фотодинамической терапии для уменьшения эндобронхиального распространения опухоли (stage down) и оценка ее результатов в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого. В исследовании принимали участие 64 больных с центральным немелкоклеточным раком легкого. В статье приведены результаты эндобронхиальной фотодинамической терапии в неoadьювантном режиме у 64 больных центральным немелкоклеточным раком легкого. Применение этой методики позволило увеличить показатели функции внешнего дыхания, уменьшить объем радикальной операции у 40,6% пациентов и улучшить отдаленные результаты лечения больных. *Ключевые слова:* неoadьювантная фотодинамическая терапия, центральный немелкоклеточный рак легкого, хирургическое лечение.

The aim of the present study was to develop a technique for preoperative neoadjuvant photodynamic treatment (PDT) of patients with non-small cell lung cancer so as to reduce endobronchial tumor spreading and to evaluate PDT effectiveness in the combined treatment of this pathology. *Methods:* the study involved 64 patients with central non-small cell lung cancer. *Results:* the article presents results of endobronchial PDT in the neoadjuvant regimen in 64 patients with the abovementioned pathology. This technique has increased external breathing parameters, reduced the volume of radical surgery in 40.6% of patients as well as improved long-term results. *Key words:* photodynamic therapy, central non-small cell lung cancer, neoadjuvant endobronchial PDT.

#### Введение

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) в основном (70–80%) выявляется при значительном местнорегионарном распространении и наличии отдаленных метастазов. Приблизительно 40% больных имеют стадию IV–IIIA, длительная выживаемость их составляет только 9–38% и зависит от стадии заболевания [2]. В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) при немелкоклеточном раке легкого как радикальный метод лечения может применяться у ограниченного количества пациентов с ранними стадиями НМРЛ (TisN0M0) [6, 7]. Как правило, у большинства пациентов диагностируются местно-распространенные опухолевые процессы, в лечении которых лучшие результаты по сравнению с химиотерапией и (или) лучевой терапией были получены после хирургического вмешательства [1, 2].

Вместе с тем 15% пациентов умирает после радикальной резекции из-за больших объемов резекции легкого и дыхательной недостаточности, поэтому у больных со снижением функциональных показателей целесообразно уменьшать объем операции [8, 9, 11].

Предоперационную ФДТ применяют как один из вариантов повышения операбельности и уменьшения объема вмешательства при раке легкого [12]. Н. Kato et al. сообщили о результатах лечения 25 пациентов, которым была выполнена предоперационная ФДТ, чтобы либо уменьшить объем резекции, либо повысить операбельность [5]. Уровень 5-летней выживаемости, вычисленный по методу Каплана Майера для 10 пациентов, находившихся в стадии IIIA и получивших предоперационную ФДТ с последующей лобэктомией, оказался равным 59,3%.

Таким образом, указанный подход к предоперационному использованию ФДТ может оказаться ценным в лечении распространенных злокачественных опухолей

легких и расширить возможности радикального хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. [3, 4, 10].

**Целью работы** явилась разработка методики проведения неoadьювантной предоперационной ФДТ для уменьшения эндобронхиального распространения опухоли (stage down) и оценка ее результатов в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого.

#### Материалы и методы

В исследовании участвовало 64 пациента с центральным немелкоклеточным раком легкого I–IIIB стадии: 57 мужчин и 7 женщин в возрасте от 40 до 74 лет (средний возраст  $56,5 \pm 12,5$  года). По гистологической структуре немелкоклеточного рака в большинстве случаев был выявлен плоскоклеточный рак – 49 пациентов, у 9 – аденокарцинома, у 5 – злокачественная карциноидная опухоль и в 1 случае диморфный рак (сочетание плоскоклеточного рака и аденокарциномы).

В качестве фотосенсибилизатора для проведения ФДТ использовали отечественный препарат второго поколения на основе хлорина Е6 Фотодитазин. Для активации фотохимической реакции использовали аппарат «Аткус-2» с выходной мощностью до 2 Вт и длиной волны 662 нм в непрерывном режиме облучения. Световое воздействие проводили при выполнении фибробронхоскопии с использованием световодов с торцевым и цилиндрическим диффузором (1–2 см). При проведении лечения мощность на выходе устанавливали на уровне 1,2 Вт, плотность энергии составляла не менее 300 Дж/см<sup>2</sup>, плотность мощности 0,38 Вт/см<sup>2</sup>. Учитывая цель проведения ФДТ, световое воздействие проводили с акцентом на края опухоли для смещения границы опухолевого роста в дистальную сторону.

ФДТ проводили у пациентов, которым после обследования предполагалось оперативное лечение. Лечение проводили в неоадьювантном режиме сразу после гистологического подтверждения диагноза «немелкоклеточный рак легкого».

Эффективность ФДТ оценивали при контрольной фибробронхоскопии через 3–4 недели после проведения манипуляции.

Учитывая особенности распространения опухоли и достигаемую цель проводимой процедуры, оценку результатов лечения проводили комплексно, используя два подхода: классическую оценку эффективности проводимого лечения (полная регрессия (ПР) – полное исчезновение всех проявлений болезни, клиническое и эндоскопическое, подтвержденное результатами морфологических исследований в течение 1–2 мес. после проведенного лечения; частичная регрессия (ЧР) – уменьшение размеров опухоли на 50% и более, а также когда при внешнем полном отсутствии опухолевого роста при морфологическом исследовании выявлены опухолевые клетки; уменьшение опухоли менее чем на 50% или отсутствие изменения размеров опухоли расценивали как отсутствие эффекта), а также классификацию Hugg-Jones et al. (1987). Эту классификацию эффективности лечения используют в тех случаях, когда не всегда четко определим истинный размер первичной опухоли в просвете бронха до лечения и вследствие формирования некротических процессов следует формирование рубцовых изменений и деформаций, что не позволяет полноценно высказаться о степени регрессии. Согласно этой классификации различают полную регрессию (ПР) – восстановление просвета обтурированного бронха на 90% и более; частичную регрессию (ЧР) – восстановление просвета на 10–90%; отсутствие изменений со стороны опухоли или восстановление просвета бронха менее чем на 10% расценивают как отсутствие эффекта.

Кроме этого, для оценки эффективности неоадьювантной ФДТ мы учитывали критерий уменьшения объема резекции легкого после проведения ФДТ.

Отдаленные результаты оценивались в виде 3-летней выживаемости по сравнению с группой больных немелкоклеточным раком легкого (70 пациентов) с аналогичными стадиями опухолевого процесса, которым выполнялись соответствующие оперативные вмешательства без проведения неоадьювантной эндобронхиальной фотодинамической терапии.

## Результаты

В большинстве случаев пациенты имели опухоли IB или IIB стадии, располагавшиеся в правом легком и локализовавшиеся в долевым бронхам (табл. 1).

По характеру роста эндобронхиального компонента опухоли различали экзофитный рост, инфильтративный рост и смешанный рост опухолевой ткани. При всех размерах опухоли преобладал экзофитный рост. Для удобства оценки эффективности ФДТ размеры эндобронхиального компонента опухоли распределяли следующим образом: до 1,5 см, от 1,5 до 2,0 см и более 2,0 см. В исследуемой группе у большинства пациентов эндобронхиальная опухоль была от 1,5 до 2,0 см. (рис. 1).

Таблица 1  
Распределение больных центральным НМРЛ по локализации опухоли и стадии

Локализация опухоли		Стадия								Всего
		T <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>	T <sub>3</sub> N <sub>1</sub>	T <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub>	T <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	
Правое легкое	ВДБ	10	1	3	–	–	1	–	–	15
	СДБ	2	–	1	–	–	–	–	–	3
	НДБ	8	2	5	–	1	–	–	–	16
	ПБ	1	–	4	1	–	–	–	–	6
	ГБ	–	–	1	2	–	1	–	–	4
Левое легкое	ВДБ	4	–	2	–	1	–	1	–	8
	НДБ	4	–	1	–	1	–	–	–	6
	ГБ	–	–	–	3	–	2	–	1	6
Всего		29	3	17	6	3	4	1	1	64

Примечание. ВДБ – верхний долевым бронх; СДБ – средний долевым бронх; НДБ – нижний долевым бронх; ПБ – правый бронх; ГБ – главный бронх.

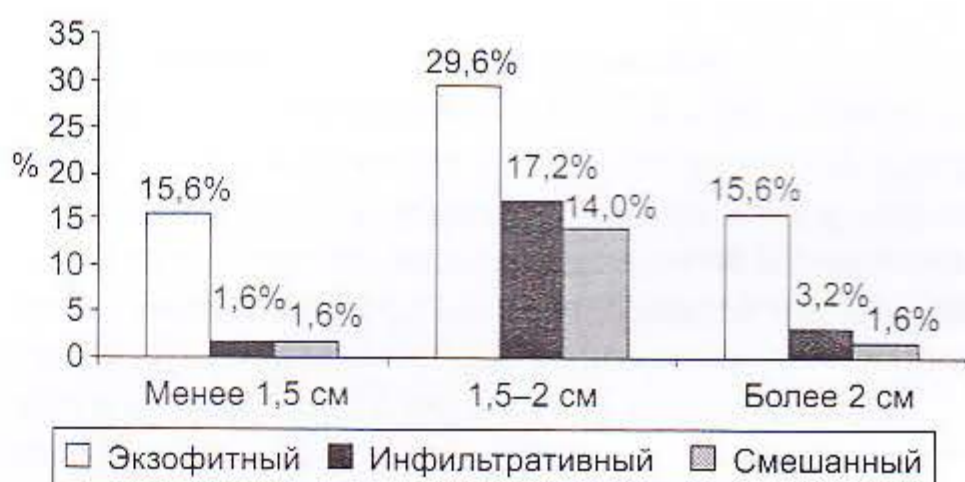


Рис. 1. Тип роста и размеры эндобронхиального компонента опухоли

При выполнении контрольной фибробронхоскопии (через 3–4 недели после неоадьювантной ФДТ) отмечено, что полного эффекта удалось добиться в большей степени у больных с экзофитным ростом опухоли размером менее 1,5 см и инфильтративным и смешанным типом роста и размерами эндобронхиального компонента опухоли от 1,5 до 2,0 см. При размерах опухоли более 2,0 см чаще наблюдалось отсутствие эффекта (табл. 2).

Таблица 2  
Оценка эффективности неоадьювантной ФДТ в зависимости от размера опухоли и типа роста

Характер роста опухоли	Размеры эндобронхиального компонента опухоли и эффект ФДТ								
	Менее 1,5 см			1,5–2,0 см			Более 2,0 см		
	ПР	ЧР	ОЭ	ПР	ЧР	ОЭ	ПР	ЧР	ОЭ
Экзофитный	10	1	–	1	14	5	–	2	6
Инфильтративный	1	–	–	9	2	–	–	1	1
Смешанный	–	1	–	8	1	–	1	–	–
Всего	11	2	–	18	17	5	1	3	7

Примечание. ПР – полная регрессия; ЧР – частичная регрессия; ОЭ – отсутствие эффекта.

Применение ФДТ улучшило показатели функции внешнего дыхания к моменту выполнения операции. Так, в исследуемой группе после проведения эндобронхиальной ФДТ отмечено увеличение средних показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) от должной величины с 67,3% (до ФДТ) до 81,2% – через 3–4 недели после ФДТ. Кроме этого, после проведения ФДТ

увеличился показатель объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) с 56,8% до лечения до 68,1% через 3–4 недели после проведения эндобронхиальной ФДТ. Улучшение показателей функции внешнего дыхания позволило проводить оперативное лечение в оптимальных условиях.

Средний показатель индекса Карновского до проведения неоадьювантной ФДТ составлял 71,3%, через 4 недели после проведения ФДТ данный показатель возрос до 83,5%.

Проведение неоадьювантной эндобронхиальной ФДТ позволило уменьшить объем оперативного вмешательства у 26 (40,6%) больных.

Отмечено, что у большинства больных, которым удалось уменьшить объем операции, отсутствовали метастазы в регионарные лимфатические узлы (N<sub>0</sub>) – 84,6% (22 пациента). В одном случае отмечено N<sub>1</sub>, в трех – N<sub>2</sub>.

У всех пациентов этой группы был отмечен эффект от проведения ФДТ: у 18 установлена полная регрессия, у 8 – частичная регрессия опухоли. Кроме этого, видимая проксимальная граница опухоли смещалась дистально и во всех случаях при гистологическом исследовании биоптата из места предполагаемой резекции бронха признаков опухолевого роста не получено.

В большинстве случаев (88,5%) у этих больных мы отмечали инфильтративный или смешанный рост эндобронхиального компонента опухоли.

При центральном раке легкого, располагающегося в долевых бронхах с переходом на главный или промежуточный бронх (или бронхи другой доли), проведение предоперационной фотодинамической терапии позволило вместо пневмонэктомии выполнить лобэктомию или лобэктомию с резекцией и пластикой бронхов. При расположении опухоли в главном бронхе неоадьювантная ФДТ обеспечила возможность выполнения радикальной операции в объеме пневмонэктомии без резекции бифуркации трахеи (табл. 3).

Выполнение радикальных операций с меньшим объемом резекции легкого позволило улучшить функциональное состояние больного в послеоперационном периоде. При патогистологическом исследовании операционного материала в линии резекции бронха опухолевого роста не определялось.

У 38 больных (59,4%), которым неоадьювантная ФДТ не обеспечила возможности уменьшить объем оперативного вмешательства, операции проводили в те же сроки на фоне улучшения функции внешнего дыхания.

В послеоперационном периоде летальных случаев не было. У одного больного (72 лет) после верхней лобэктомии справа с резекцией и пластикой бронхов развилась пневмония оперированного легкого, которая была купирована и не повлияла на сроки выписки из стационара.

Прослежены 3-летние результаты лечения во всей группе больных, прошедших неоадьювантную ФДТ в сочетании с оперативным вмешательством, в сравнении с группой больных, которым было выполнено только оперативное вмешательство (табл. 4).

Причины летальных исходов у больных, которым проводили неоадьювантную ФДТ в сочетании с оперативным вмешательством, в сравнении с группой больных, которым выполняли только оперативное вмешательство: отмечали местный рецидив опухоли (в пределах ипсилатерального гемиторакса), отдаленные метастазы и прогрессирование сопутствующей патологии (табл. 5).

Так, у пациентов после неоадьювантной ФДТ в сочетании с оперативным вмешательством местный рецидив возник только в одном случае, а в группе больных, которым выполнялось только оперативное вмешательство, подобная причина летального исхода зафиксирована у 14,3% пациентов, что говорит о более полной антибластике. Отдаленные метастазы и прогрессирование сопутствующей патологии отмечено в одинаковом количестве в обеих группах.

Таблица 3

Оценка эффективности неоадьювантной ФДТ в зависимости от объема резекции легкого

Локализация опухоли	Количество больных	Предполагаемый объем операции	Выполненный объем операции
Устье ВДБ справа с переходом на ГБ или ПБ	11	Пневмонэктомия справа	Верхняя лобэктомия справа с резекцией и пластикой бронхов – 8 Верхняя лобэктомия справа – 3
Устье НДБ справа с переходом на ПБ	5	Нижняя билобэктомия справа	Нижняя лобэктомия справа – 5
Устье ВДБ слева с переходом на ГБ	3	Пневмонэктомия слева	Верхняя лобэктомия слева – 3
НДБ слева с переходом на В4-5	2	Пневмонэктомия слева	Нижняя лобэктомия слева – 2
ГБ справа 0,5 см от карины	1	Пневмонэктомия справа с резекцией бифуркации трахеи	Пневмонэктомия справа – 1
ГБ слева менее 1 см от карины	4	Пневмонэктомия слева с резекцией бифуркации трахеи	Пневмонэктомия слева – 1

Таблица 4

Выживаемость больных центральным НМРЛ в зависимости от метода лечения

Сроки наблюдения	Вид лечения		Достоверность различий p
	Неоадьювантная ФДТ + оперативное лечение (n = 64)	Оперативное лечение (n = 70)	
1 год	64 (100%)	70 (100%)	>0,05
2 года	57 (89,0%)	55 (78,6%)	<0,05
3 года	38 (59,4%)	33 (47,1%)	<0,01

Таблица 5

## Причины смерти больных центральным НМРЛ в зависимости от метода лечения

Причины смерти	Вид лечения		Достоверность различий р
	Неoadьювантная ФДТ + оперативное лечение (n = 64)	Оперативное лечение (n = 70)	
Местный рецидив	1 (1,6%)	10 (14,3%)	<0,01
Отдаленные метастазы	11 (17,2%)	15 (21,4%)	>0,05
Прогрессирование сопутствующей патологии	14 (21,9%)	12 (17,1%)	>0,05

**Выводы**

Проведение эндобронхиальной ФДТ в неoadьювантном режиме позволяет улучшить функциональные показатели дыхания и состояния пациента, уменьшает размеры эндобронхиального компонента опухоли, что позволяет в 40,6% случаев выполнить меньший объем операции и улучшить отдаленные результаты лечения.

**Литература**

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого / Под ред. Н.И. Переводчиковой // Новое в терапии рака легкого. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2003. С. 41–42.
2. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Клинические рекомендации. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 193–230.
3. Abstracts from 6th International Congress of the World Association of Laser Therapy, October 25–28, 2006, Lemesos, Cyprus // Photomed. and Laser Surg. August 2007. P. 315–367.
4. Furuse K., Fukuoka M., Kato H. et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located early-stage lung cancer // Clin. Oncol. 1993. Vol. 11. P. 1852–1857.

5. Kato H., Okunaka T., Shimatani H. PDT for early stage bronchogenic carcinoma // J. Clin. Laser Medic Surg. 1996. Vol. 14. P. 235–238.
6. Kato H., Konaka C., Kawate N. et al. Five-year disease-free survival of a lung cancer patient treated only by photodynamic therapy // Chest. 1986. Vol. 90. P. 768–770.
7. Lam S. Photodynamic therapy of lung cancer // Semin Oncology. 1994. Vol. 21. P. 15–19.
8. Mang T.S. Lasers and light sources for PDT: past, present and future // Photodiagn. Photodyn. Ther. 2004. Vol. 1. P. 43–48.
9. Maziak D.E., Markman B.R., MacKay J.A., Evans W.K. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Lung Cancer Disease Site Group. Photodynamic therapy in non-small cell lung cancer: a systematic review // Ann Thorac. Surg. 2004. Vol. 77. P. 1484–1491.
10. Moghissi K., Dixon K., Stringer M. et al. The place of bronchoscopic PDT in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases // European J. Cardiothor. Surg. 1999. Vol. 15. P. 1–6.
11. Ost D. Photodynamic therapy in lung cancer. A review // Methods Mol. Med. 2003. Vol. 75. P. 507–526.
12. Usuda J., Kato H., Okunaka T. et al. Photodynamic Therapy (PDT) for Lung Cancers // J. of Thor. Oncol. 2006. Vol. 1. № 5. P. 489–493.

Поступила в редакцию 11.04.2011 г.

Для контактов:

e-mail: aminodovsergei@mail.ru