

# Комбинированное хирургическое лечение рака легкого с использованием фотодинамической терапии

**3 февраля в г. Киеве на базе ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы торакальной хирургии», посвященная 100-летию со дня рождения выдающегося хирурга, одного из основоположников отечественной торакальной хирургии Григория Гавриловича Горovenko. Помимо докладов, посвященных жизни и деятельности этого неординарного человека, прозвучало немало сообщений, касающихся практического использования инновационных технологий у пациентов с раком легкого. О перспективах и собственном опыте применения комбинированного хирургического лечения рака легкого с фотодинамической терапией рассказал руководитель отдела хирургической пульмонологии НИИ пульмонологии, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии № 1 Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Андрей Леонидович Акопов.**

Рак легкого — наиболее частая причина смерти онкологических больных. Наиболее эффективным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является радикальная операция, которая предусматривает удаление всех видимых очагов опухоли в пределах макроскопически здоровых тканей вместе с внутрилегочными путями лимфооттока (то есть, удаление доли легкого, двух долей или всего легкого), участков соседних с легким органов и тканей при вовлечении их в опухолевый процесс, а также регионарного лимфатического аппарата средостения. Однако кандидатами на проведение радикального оперативного вмешательства являются не более 25% больных.

Даже в случае отсутствия отдаленных метастазов причинами отказа от операции могут быть техническая невозможность удаления всей опухолевой ткани из-за значительной местной (Т) и регионарной (N) распространенности опухоли (нерезектабельность), а также функциональное состояние пациента, не позволяющее перенести удаление части или всего пораженного легкого (неоперабельность).

Увеличить количество оперируемых больных теоретически возможно за счет проведения специального лечения, направленного на уменьшение опухолевой массы. Традиционно с этой целью применяют цитостатическую химиотерапию, а также химиолучевую терапию. Другим перспективным способом предоперационного лечения может служить эндобронхиальная фотодинамическая терапия, основанная на использовании специальных веществ — фотосенсибилизаторов. Применяемые для фотодинамической терапии фотосенсибилизаторы обладают свойством избирательно накапливаться в опухолевых тканях. В последующем пораженные ткани облучают светом с определенной длиной волны, соответствующей максимуму поглощения фотосенсибилизатора. В качестве источника света в настоящее время используются лазерные установки, позволяющие получать свет с определенной длиной волны.

Поглощение молекулами фотосенсибилизатора света в присутствии кислорода приводит к фотохимической реакции, в результате которой образуется большое количество высокоактивных радикалов, вызывающих некроз и апоптоз опухолевых клеток. Другим механизмом разрушения опухолевых клеток является образование тромбов в сосудах опухоли.

До недавнего времени фотодинамическое лечение находилось в стадии изучения, однако внедрение в практику новых фотосенсибилизаторов и новых источников лазерного света позволило расширить показания к его применению и включить в схемы комбинированной противопухолевой терапии. С целью оценки эффективности комбинированного и

комплексного лечения местнораспространенного рака легкого, включающего также и фотодинамическую терапию, на базе отдела хирургической пульмонологии НИИ пульмонологии было проведено исследование. В него включили 285 пациентов с раком легкого III-IV стадии, у которых на момент постановки диагноза «центральный немелкоклеточный рак легкого» имели место признаки нерезектабельности или неоперабельности. Основными причинами отказа больным в оперативном лечении на момент постановки диагноза было поражение опухолью нижней трети легкого, функциональная непереносимость пневмоэктомии в связи с крайне низкими показателями функции внешнего дыхания, поражение контралатеральных лимфатических узлов средостения.

Пациентам был проведен курс предоперационного лечения, включающий полихимиотерапию и эндобронхиальную фотодинамическую терапию (от 1 до 13 сеансов). Химиотерапия проводилась препаратами паклитексел-карбоплатин или цисплатин-этопозид с интервалами между курсами 21 день. За 48-72 ч до начала первого курса химиотерапии проводился сеанс эндобронхиальной фотодинамической терапии. В качестве фотосенсибилизаторов использовали производные хлорина Е6 (вводились в дозе 50 мг в виде раствора за два часа до предполагаемого облучения внутривенно в течение 30 мин). Облучение проводили под местной анестезией во время видеобронхоскопии, с применением полупроводникового лазера. Через рабочий канал бронхоскопа в бронхиальное дерево вводилось кварцевое волокно с диффузором цилиндрического типа, соединенное с источником лазерного излучения. Время облучения рассчитывали в зависимости от протяженности поражения до достижения плотности энергии 150 Дж/см<sup>2</sup>.

Перед каждым курсом химиотерапии проводилась компьютерная томография грудной клетки и бронхоскопия для оценки эффекта проводимого лечения. Уменьшение размеров опухоли, реканализация крупных бронхов, улучшение вентиляции легочной паренхимы рассматривали как положительный эффект неадьювантного лечения. При необходимости проводили повторный сеанс фотодинамической терапии.

Фотодинамическое лечение применялось в комбинации с полихимиотерапией у 269 больных, аргоноплазменной коагуляцией — 125 пациентов, эндопротезированием — 47 больных, лазерной деструкцией — 23 пациентов. Повышение светочувствительности кожных покровов не отмечено ни у одного больного. Годичная выживаемость составила 100%. Уменьшение размеров опухоли, полная или частичная реканализация бронхов наблюдалась более чем у 90% пациентов. Осложнения во время проведения эндобронхиальной

фотодинамической терапии отмечались у 1% больных. Повышение светочувствительности кожных покровов не отмечено ни у одного пациента. Наблюдаемая регрессия опухоли дала возможность провести радикальное хирургическое лечение у 52 больных.

Решение о возможности выполнения операции принималось после последнего курса полихимиотерапии на основании результатов контрольного исследования. Учитывая обширное местное и регионарное распространение опухоли, с целью повышения радикализма операций для гибели резидуальных опухолевых клеток, остающихся в операционном поле в краях резекции, проводилась интраоперационная фотодинамическая терапия. После введения больного в наркоз и интубации трахеи начиналось внутривенное капельное введение раствора фотосенсибилизатора в дозе 50 мг, длительность инфузии составляла 30 мин. Параллельно начиналось выполнение самого оперативного вмешательства.

После удаления легкого или части легкого с опухолью, не ранее чем через два часа 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. Физические параметры интраоперационной и эндобронхиальной фотодинамической терапии были одинаковыми.

Особенностью оперативных вмешательств при проведении интраоперационной фотодинамической терапии являлось ушивание культи бронха узловыми швами или наложение бронхиального или сосудистого анастомоза только после проведения сеанса фотодинамической терапии, максимально позднее пересечение легочной артерии и бронхиальных артерий, тщательный гемостаз.

Хорошие результаты применяемого лечения послужили основанием для проведения проспективного исследования по сравнению эффективности двух режимов предоперационной терапии у больных с исходно неоперабельным центральным НМРЛ III стадии: полихимиотерапия + фотодинамическая терапия (21 пациент) и полихимиотерапия (21 участник). У пациентов каждой из групп было проведено три курса полихимиотерапии по схеме паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин до достижения АUC 6 мг/мл/мин. У представителей первой группы после каждого курса полихимиотерапии проводили сеанс фотодинамического лечения. В дальнейшем на этапе оперативного вмешательства пациентам проводили интраоперационную фотодинамическую терапию краев резекции опухоли (культи бронхов и сосудов, края резекции соседних органов, средостения).

В результате радикальное хирургическое вмешательство удалось выполнить



А.Л. Акопов

у 17 (89%) больных из первой группы и лишь у 5 (31%) пациентов второй группы.

В другом исследовании провели анализ результатов терапии 27 больных с поражением трахеи/главных бронхов. Из них 22 пациентам с неоперабельным/нерезектабельным раком легкого в связи с переходом опухоли на трахею (10 больных) и функциональной непереносимостью пневмоэктомии (12 участников) были проведены все лечебные этапы (полихимиотерапия, фотодинамическая терапия, операция). По гистологической структуре опухоли пациенты распределились следующим образом:

плоскоклеточный рак — 15 больных, аденокарцинома — 5 пациентов, крупноклеточный рак — 2 человека;

по стадии опухоли:

IIA — 2 пациента, IIB — 2 больных, IIIA — 7 участников, IIIB — 11 человек.

R0 резекцию удалось выполнить у 19 пациентов, R1 резекцию — у 3 больных. В раннем послеоперационном периоде умер один пациент (5%). Годичная выживаемость составила 95%, трехлетняя — 86%.

Следует подчеркнуть, что в отличие от химиотерапии эндобронхиальное фотодинамическое лечение характеризуется рядом существенных преимуществ, таких как:

- отсутствие негативного системного воздействия с развитием гематологических и негематологических осложнений;
- малая инвазивность, простота и экономичность;
- отсутствие воздействия на здоровые ткани;
- отсутствие восстановительного периода;
- возможность проведения тяжелому контингенту пациентов с соматической патологией.

Кроме того, фотодинамическое лечение как нельзя лучше подходит для широкого внедрения торакальной — развивающейся области медицины, когда одна технология используется и для диагностики, и для лечения в ходе общей процедуры. Например, использование фотосенсибилизатора на основе хлорофилла дает возможность проводить интраоперационную флуоресцентную визуализацию опухоли (возбуждение волной 390 нм) с помощью мультиспирального видеофлуоресцентного торакоскопа при открытых и эндоскопических операциях.

Таким образом, фотодинамическая терапия является безопасным и эффективным компонентом комбинированного и комплексного лечения рака легкого. Эндобронхиальная и интраоперационная фотодинамическая терапия позволяющая радикально оперировать больных с исходно неоперабельным/нерезектабельным раком легкого. Разработка новых подходов в фотодинамической терапии и фотодиагностике является перспективным направлением лечения онкологических больных.

Подготовил Вячеслав Килимчук

