

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Е.В. Филоненко, В.В. Соколов, Е.С. Карпова

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

Резюме

Описан опыт применения метода фотодинамической терапии больных ранним раком желудка. Приведены результаты лечения 68 пациентов, которым было отказано в проведении стандартного хирургического лечения из-за преклонного возраста или тяжелых сопутствующих заболеваний. У 63 больных было диагностировано единичное новообразование, у 5 – по два опухолевых очага. Для проведения фотодинамической терапии использовали четыре отечественных препарата: фотогем, фотосенс, радахлорин и аласенс. Сеанс облучения выполняли под местной анестезией во время стандартного эндоскопического исследования, при этом использовались диодные лазеры с длиной волны, соответствующей полосе поглощения фотосенсибилизаторов (фотогем – 630 нм, фотосенс – 670 нм, аласенс-индуцированный протопорфирин IX – 635 нм, радахлорин – 662 нм). Результат оценивался через 1 мес. после проведения лечения на основании данных эндоскопического, морфологического исследований, КТ, УЗИ, эндосонографии. В результате лечения 73 опухолевых очагов достигнута полная регрессия 53 (72,6%) и частичная регрессия 20 новообразований (27,4%). Показано, что эффективность фотодинамической терапии зависит от размера опухолевого поражения. Так, при размере опухолей до 1 см полная регрессия отмечена в 100% случаев, до 1,5 см – в 70,8%, до 3 см – в 65,2%, до 5 см – в 58,3%. Медиана выживаемости больных составила 7,31 лет, 3-летняя – 83±5%, 5-летняя – 69±8%. Накопленный опыт показывает, что разработанные варианты фотодинамической терапии перспективны для лечения начальной формы рака желудка в качестве альтернативы хирургическому лечению.

Ключевые слова: ранний рак желудка, фотодинамическая терапия, фотогем, фотосенс, радахлорин, аласенс.

Введение

По данным мировой статистики, заболеваемость и смертность от рака желудка за последние десятилетия неуклонно растут. В России каждый год выявляют более 40 тысяч больных раком желудка [1]. Большая часть злокачественных опухолей диагностируется у людей старше 60 лет. В группе лиц преклонного возраста достаточно высок процент больных с начальными формами рака желудка и наличием выраженной сопутствующей патологии, исключающей возможность выполнения хирургической операции, что диктует необходимость разработки новых методов функционально-щадящего и органосохраняющего лечения. Для этой категории пациентов все шире используют новые методы лечения, к которым относится эндоскопическая внутрисветовая фотодинамическая терапия (ФДТ) [2, 3].

Дополнительным стимулом для поиска консервативных методов лечения раннего рака желудка служит постоянное совершенствование методов эндоскопической и ультразвуковой диагностики и аппаратуры для их проведения, что позволяет значительно повысить качество и частоту выявления предраковой патологии и начальных форм рака данной локализации [4, 5].

Современный алгоритм диагностики рака желудка включает оценку данных клинического, рентгеноконтрастного исследования, хромоэзофагогастроскопии (или NBI-эндоскопии), флюоресцентной эзофагогастроскопии с прицельной биопсией, эндосонографии, а также УЗИ и КТ органов грудной и брюшной полости. Применение комплекса указанных диагностических исследований позволяет с высокой точностью устанавливать начальную стадию опухолевого процесса: размер первичной опухоли по плоскости и по глубине инвазии стенки органа, состояние локорегионарной зоны лимфогенного метастазирования, – а также исключить наличие отдаленного метастазирования.

Все это определило тенденцию к расширению сферы применения различных способов эндоскопического лечения больных раком желудка с высоким риском тяжелых послеоперационных осложнений, превышающим риск скрытого метастазирования.

В последние годы, по данным мировой литературы, «золотым стандартом» эндоскопического лечения при раннем раке пищевода и желудка является эндоскопическая мукозэктомия с подслизистой диссекцией. Эта процедура позволяет резецировать единым блоком слизистую оболочку с опухолью. Эта методика позволяет сделать наиболее точное заключение

о радикальности эндоскопического вмешательства и о стадии заболевания после планового гистологического исследования резецированного препарата. Длительность эндоскопической мукозэктомии с подслизистой диссекцией составляет от 1 до 3 ч и более. Как правило, ее выполняют под общей анестезией. Однако такие длительные вмешательства практически неосуществимы при лечении пациентов, страдающих тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В таких случаях ФДТ, выполняемая после премедикации и под местной анестезией, является альтернативным методом лечения. К главным преимуществам метода ФДТ относится возможность его неоднократного применения, т.е. проведение многокурсового лечения с повторным введением фотосенсибилизатора и лазерного облучения с интервалом 1–3 мес. При достижении клинических признаков стабилизации проведение многокурсовой ФДТ возможно на протяжении многих лет (3–5 и более) [6].

В настоящее время накоплен значительный опыт применения ФДТ в лечении раннего рака желудка. ФДТ была впервые применена для лечения рака желудка в 1985 г. [2, 7]. Отмечено, что полная регрессия опухоли достигается у 70–85% больных со сроком наблюдения от 12 до 68 мес. [8, 9]. Большинство авторов считают, что метод ФДТ может являться методом выбора при невозможности хирургического лечения больных данной группы [10]. С увеличением глубины инвазии результат лечения снижается [9]. Наилучшие результаты лечения достигаются при лечении опухолей небольших размеров – менее 20 мм в диаметре. При возникновении рецидива возможно проведение повторных курсов ФДТ, что позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания [10, 11].

ФДТ – безопасный метод лечения, имеющий небольшое количество осложнений [12]. В ранние сроки после проведения терапии отмечается умеренно выраженная фототоксичность и болевой синдром, как правило, не требующий медикаментозной коррекции. Кровотечение из опухоли при проведении ФДТ возникает крайне редко и обычно прекращается при проведении консервативного лечения [13].

Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А.Герцена метод ФДТ применяют для лечения больных ранним раком желудка с 1992 г.

Показанием для эндоскопического лечения больных ранним раком желудка по радикальной программе служат:

1. тип опухоли I или II;
2. размер опухоли (по поверхности) – до 2 см (тип I) и до 3–5 см (тип II);

3. глубина опухолевой инвазии в пределах слизистого и подслизистого слоя (по данным эндоскопии, эндосонографии и гистологического исследования материала взятого при биопсии);
4. отсутствие признаков регионарного и отдаленного метастазирования (по данным УЗИ, КТ);
5. невозможность выполнения хирургической операции (тяжелая сопутствующая патология, преклонный возраст).

ФДТ была выполнена для удаления 73 опухолей (стадия Tis-1N0M0) у 68 больных ранним раком желудка. Возраст больных составил от 41 до 89 лет. Средний возраст – 68 лет. Большинство пациентов (80,2%) были старше 60 лет.

Наличие выраженной сопутствующей патологии и преклонный возраст 62 пациентов (91,2%) послужили основанием для отказа данным больным в проведении хирургического лечения. В остальных (8,8%) наблюдениях решение об отказе от хирургического лечения и проведении эндоскопической ФДТ было принято пациентами самостоятельно.

У всех 68 больных раком желудка предшествующего лечения не было. Единственная опухоль была диагностирована у 63 больных (92,6%), у 5 (7,4%) пациентов был диагностирован мультицентричный рост опухоли с наличием двух очагов раннего рака в разных отделах желудка: верхняя треть и нижняя треть желудка – у 2, средняя треть и нижняя треть – у 3 пациентов. Из 63 пациентов с единственным опухолевым очагом у 15 опухоль локализовалась в верхней трети желудка, у 29 – в средней трети, у 19 – в нижней трети.

Фокал-карцинома и внутриэпителиальный рак желудка диагностирован в 4 наблюдениях (5,5%), высокодифференцированная аденокарцинома – в 50 (68,5%), умереннодифференцированная аденокарцинома – в 6 (8,2%), недифференцированная аденокарцинома – в 3 (4,1%), перстневидно-клеточный рак – в 5 (6,8%), сочетание высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномы – в 3 (4,1%), сочетание высокодифференцированной аденокарциномы и перстневидно-клеточного рака – в 1 (1,4%), сочетание умереннодифференцированной аденокарциномы и перстневидно-клеточного рака – в 1 (1,4%).

Максимальный размер опухоли не превышал 1 см в 15 наблюдениях, колебался в пределах от 1,1 до 1,5 см – в 24, от 1,6 до 2 см – в 14, от 2,1 до 3,0 см – в 8, от 3,1 до 4,0 см – в 9, от 4,1 до 5,0 см – в 3.

Возвышенный тип роста опухоли (тип I) отмечен в 6 наблюдениях (8,2%), поверхностный (тип II) – в 56 (76,7%) (в том числе приподнятый (тип II а) – в 11 (15,1%), плоский (тип II в) – в 17 (23,3%), углубленный (тип II с) – в 8 (11,0%), сочетание приподнятого и плоского типов (тип II а+в) – в 8 (11,0%), соче-

тание плоского и углубленного (тип II в+с) – в 6 (8,2%), сочетание приподнятого и углубленного (тип II а+с) – в 6 (8,2%), изъязвленный тип (тип III) – в 2 (2,7%), малигнизированный полип – в 9 (12,3%).

Для ФДТ использовали отечественные фотосенсибилизаторы четырех различных классов: фотогем, фотосенс, радахлорин, аласенс. Сеанс ФДТ опухолей выполняли под местной анестезией во время стандартного эндоскопического исследования с использованием гибких эндоскопов фирмы Olympus (Япония). При проведении сеансов ФДТ использовали диодные лазеры с длинами волн, соответствующим полосам поглощения фотосенсибилизаторов: для фотогема – 630 нм, для аласенс-индуцированного протопорфирина IX – 635 нм («Кристалл», Россия), для фотосенса – 670 нм («Кристалл», Россия), для радахлорина – 662 нм («Milon-Lahta», Россия).

Доставку лазерного излучения к опухоли осуществляли путем проведения кварцевых световодов диаметром 400 мкм с различными вариантами диффузоров (цилиндрическими диффузорами длиной 0,5; 1,0; 2,0 или 3,0 см и микролинзой) через рабочий канал эндоскопа.

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. В последующем проводили регулярные динамические контрольные осмотры: в течение первого полугодия – ежемесячно, затем – один раз в три месяца, через год – один раз в полгода, через три года – один раз в год.

Результаты и обсуждение

В результате ФДТ 73 опухолей получена полная регрессия 53 (72,6%) новообразований, частичная – 20 (27,4%) новообразований. После проведения одного курса ФДТ полная регрессия опухоли получена у 46 пациентов (48 очагов), частичная – у 19 (19 очагов), еще у 3 пациентов с мультицентричным опухолевым ростом получена полная регрессия одной опухоли, частичная – второй. Проведение повторных курсов ФДТ позволило получить полную регрессию опухоли еще у 2 больных (2 опухоли) со сроком безрецидивного наблюдения до 8 лет.

В группе больных с частичной регрессией повторные курсы ФДТ выполняли с паллиативной целью на протяжении от 1 до 8 лет. Максимальное число курсов ФДТ, проведенных за 8 лет у одного пациента, составило 19.

Результат ФДТ зависел от размера исходного опухолевого поражения (таб.). При ФДТ опухолей размером до 1 см полная регрессия получена в 100% наблюдений, до 1,5 см – в 70,8%, до 2 см – в 60%, до 3 см – в 75%, до 5 см – в 58,3% (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 в срок от 9 мес. до 5 лет диагностирован у 3 пациентов, которым проведены повторные курсы ФДТ с полной регрессией у 2 больных, с частичной – у 1.

Несмотря на то, что лечение было проведено в группе больных, среди которых 91,2% были признаны инкурабельными в связи с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний и преклонного возраста, тяжелых осложнений даже при проведении многократных повторных курсов лечения зарегистрировано не было. Основным осложнением было временное

Таблица

Результаты ФДТ начального центрального рака легкого в зависимости от размера опухоли

Размер опухоли	Количество опухолей	Результат ФДТ	
		ПР	ЧР
до 1 см	14 (100%)	14 (100%)	-
от 1 до 1,5 см	24 (100%)	17 (70,8%)	7 (29,2%)
от 1,6 до 2,0 см	15 (100%)	9 (60%)	6 (40%)
от 2,1 до 3,0 см	8 (100%)	6 (75%)	2 (25%)
от 3,1 до 5,0 см	12 (100%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)
ВСЕГО	73 (100%)	53 (72,6%)	20 (27,4%)

ПР – полная регрессия; ЧР – частичная регрессия

повышение кожной фоточувствительности у всех больных. Боль после ФДТ в эпигастральной области, сохраняющаяся в течение 3-6 дней, отмечена у 5 пациентов, солнечные ожоги открытых участков кожи I степени – у 5 больных. Во всех наблюдениях пациенты нарушали световой режим.

В срок от 1 до 4 лет после окончания лечения из-под наблюдения выбыли 17 больных (с полной регрессией – 14, с частичной – 3). 7 пациентам (8 опухолей) (с полной регрессией – 2, с частичной – 6) была проведена операция. 30 пациентов до сих пор находятся под наблюдением: в срок до 1,5 лет – 8, до 2 лет – 4, до 3 лет – 7, до 4 лет – 4, до 5 лет – 3, до 7 лет – 1, до 8 лет – 1, до 9 лет – 2. 14 больных скончались в сроки: до 2 лет – 5, до 3 лет – 3, до 4 лет – 2, до 5 лет – 2, до 6 лет – 1, до 8 лет – 1. Причиной смерти 6 больных являлось

прогрессирование опухолевого процесса, 6 пациентов скончались из-за сопутствующей патологии, 2 – в результате прогрессирования первично-множественного синхронного рака другой локализации.

Медиана выживаемости больных составила 7,31 лет, 3-х летняя выживаемость – $83 \pm 5\%$, 5-ти летняя – $69 \pm 8\%$ (рис. 1).

Заключение

Накопленный опыт показывает, что разработанные варианты фотодинамической терапии перспективны для лечения начальных форм рака желудка и могут служить альтернативой хирургическому лечению, особенно при наличии у пациентов тяжелой сопутствующей патологией.

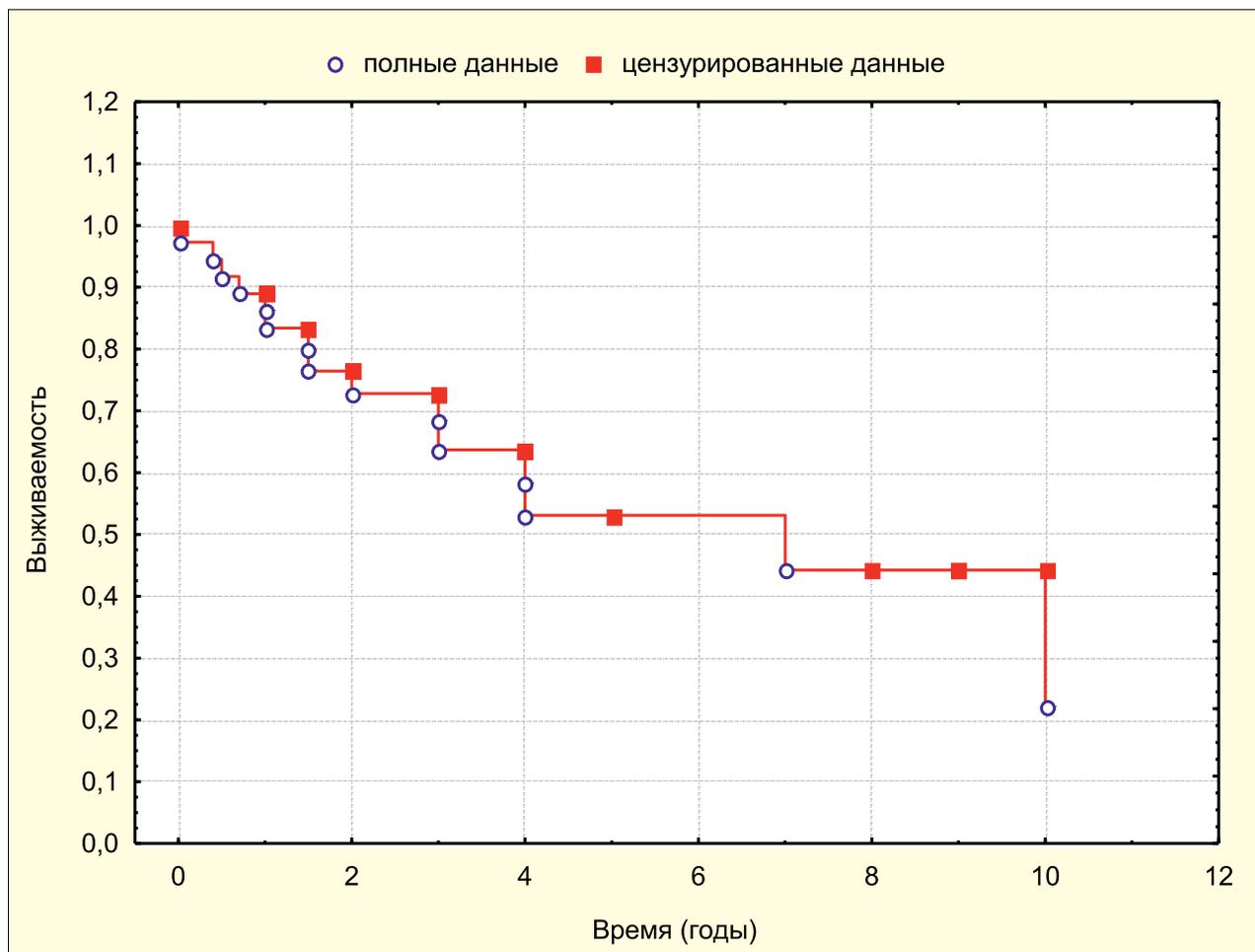


Рис. 1. Выживаемость больных начальным раком желудка после ФДТ

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Руководство по онкологии. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 840 с. .
2. McCaughan J.S., Nims T.A., Guy J.T., et al. Photodynamic therapy for esophageal tumors // Arch. surgery. – 1989. – Vol. 124. – P. 74–80.
3. Okuhaka T., Kato H., Conaka C. et al. Photodynamic therapy of esophageal carcinoma // Surg. Endosc. – 1990. – No 4. – P. 150–153.
4. Sano T., Sasako M., Kinoshita T., Maruyama K. Recurrence of early gastric cancer/ Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature // Cancer. – 1993. – 72 (11). – P. 3174–3178.
5. Yanai H., Noguchi T., Mizumachi S., et al. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 361–365.
6. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии // под ред. В. И. Чиссова, Е. В. Филоненко. – М.: Изд-во Триумф, 2012. – 272 с.
7. Hayata Y., Harubumi K., Okitsu H., Kawaguchi M., et al. Photodynamic therapy with Hematoporphyrin derivate in cancer of the upper gastro-investinal tract // Sem. Surg. Oncol. – 1985. – № 1. – P. 1–11.
8. Mimura S., Ito Y., Nagayo T., et al. Cooperative clinical trials of photodynamic therapy with Photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer // Surg. Med. – 1996. – 19 (2). – P. 168–72.
9. Mimura S., Narahara H., Uehara H., et al. Photodynamic therapy for gastric cancer // Gan To Kagaku Ryoho. – 1996. – 23 (1). – P. 41–46.
10. Nambisan R.N., Karakousis C.P., Holyoke E.D., Dougherty T.J. Intraoperative photodynamic therapy for reoperitoneal sarcomas // Cancer. – 1988. – 61(6). – P. 1248-1252.
11. Panjehpour M., Overholt B.F., Phan M.N. Haydek J.M. Optimization of light dosimetry for photodynamic therapy of Barrett's esophagus: efficacy vs. incidence of structure after treatment // Gastrointest. Endosc. – 2006. – 64 (5). – P. 786–788.
12. Wolfson H.C., Ng C.S. Cutaneous consequences of photodynamic therapy // Cutis. – 2002. – 69 (2). – P. 140–2.
13. Buttar N.S., Wang K.K., Lutzke L.S. Krishnadath K.K. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia within Barrett's esophagus // Gastrointest Endosc. – 2001. – 54 (6). – P. 682–688.

EFFICIENCY OF PHOTODYNAMIC TREATMENT IN PATIENTS WITH EARLY GASTRIC CANCER

E.V. Filonenko, V.V. Sokolov, E.S. Karpova
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow

The experience of photodynamic therapy for early gastric cancer is described in the article. The treatment results in 68 patients who were excluded for convenient surgical treatment because of advanced age or severe co-morbidity are represented. 63 patients had single tumor, 5 patients – 2 tumors. Four Russian agents: photogem, photosens, radachlorin and alasens, were used for photodynamic therapy. The treatment session was performed under local anesthesia during routine endoscopy with diode laser with wavelength consistent with photosensitizer (photogem – 630 nm, photosens – 670 nm, alasens-induced protoporphyrin IX – 635 nm, radachlorin – 662 nm). The short-term results were analyzed 1 month after treatment according to endoscopy, morphological study, CT, ultrasound or endosonography. For 73 lesions complete regression was observed in 53 (72.6%) and partial regression in 20 tumors (27.4%). The efficacy of photodynamic therapy was shown to be directly associated with tumor size. Thus, for tumors up to 1 cm regression occurred in 100% of cases, up to 1.5 cm – in 70.8%, up to 3 cm – in 65.2%, up to 5 cm – in 58.3%. The median survival rates accounted for 7.31 years, 3-year survival – 83±5%, 5-year – 69±8%. The experience showed that the developed method of photodynamic therapy was promising in treatment for early gastric cancer as an alternative to surgery.

Keywords: arly gastric cancer, photodynamic therapy, photogem, photosens, radachlorin, alasens.

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

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕОРГАНЫХ ЗАБРЮШИННЫХ ОПУХОЛЯХ

Л.А. Вашакмадзе, Е.В. Филоненко, В.В. Черемисов, В.М. Хомяков

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

Резюме

Представлены результаты лечения 17 пациентов с морфологически подтвержденной резектабельной первичной или рецидивной ретроперитонеальной опухолью с использованием интраоперационной фотодинамической терапии с препаратами фотогем (5 пациентов), радахлорин (7 пациентов) и фотодитазин (5 пациентов). Фотосенсибилизаторы вводили внутривенно: фотогем за 48 ч до операции в дозе 2,5–3,0 мг/кг, радахлорин и фотодитазин – в дозах 0,7 и 0,7–1,0 мг/кг соответственно за 2–3 ч до начала резекционного этапа операции. Облучали ложе опухоли после ее полного удаления в пределах здоровых тканей из одной или нескольких позиций в зависимости от расположения опухолевых очагов. Плотность энергии облучения составляла 30 Дж/см², длительность сеанса облучения зависела от площади облучения. Двум больным по поводу рецидива были выполнены по два повторных оперативных вмешательства с сеансом фотодинамической терапии. У одной больной был зафиксирован повторный рецидив, что потребовало третьей операции и сеанса фотодинамической терапии. Таким образом, в общей сложности 17 пациентам было проведено 22 курса интраоперационной фотодинамической терапии. Интраоперационных осложнений не отмечено. В одном наблюдении зафиксировано осложнение в раннем послеоперационном периоде в виде развития очагового панкреонекроза, что может быть связано с большим объемом резекции. Частота местного рецидивирования составила 17,6%. Полученные данные позволяют сделать выводы о безопасности предложенной методики и тропности использованных фотосенсибилизаторов к тканям забрюшинных опухолей различной гистологической структуры (саркома, гастроинтестинальная стромальная опухоль и др.).

Ключевые слова: интраоперационная фотодинамическая терапия, забрюшинные опухоли, фотогем, фотодитазин, радахлорин.

Введение

Проблема диагностики и лечения неорганных опухолей забрюшинного пространства является одной из наиболее дискуссионных в современной клинической онкологии. Это связано с целым рядом особенностей клинико-диагностического и лечебно-тактического характера, к которым относятся:

- особенности клинического течения заболевания в зависимости от локализации опухоли;
- отсутствие специфического симптомокомплекса неорганных забрюшинных опухолей (НЗО);
- особенности топографо-анатомических взаимоотношений НЗО со структурами забрюшинного пространства;
- сложности диагностики НЗО;
- особенности оперативных вмешательств при НЗО;
- отсутствие эффективных способов профилактики рецидивов заболевания;
- относительно молодой и трудоспособный контингент пациентов.

НЗО представляют собой новообразования, не имеющие органной принадлежности, развивающиеся из мягких тканей, расположенных в забрюшинном пространстве. НЗО отличаются большим многообразием гистологических форм. Их источником может служить жировая, соединительная, мышеч-

ная, сосудистая, нервная ткань, эктопированные гистологические структуры, а также эмбриональные элементы [1].

Большинство забрюшинных опухолей – это опухоли мезодермального генеза (70%), первое место среди них занимают НЗО жировой природы (липомы и липосаркомы). Реже встречаются нейроэктодермальные опухоли (20%) и новообразования, возникающие из эмбриональных элементов [2,3].

Липосаркома составляет 14–16% злокачественных новообразований мягких тканей [4]. Источником забрюшинных липосарком чаще является паранефральная клетчатка, клетчатка латеральных каналов и брыжейки толстой или тонкой кишки. Как правило, липосаркомы ретроперитонеальной локализации представляют собой инкапсулированные, округлые или дольчатые образования, зачастую – многоузловые. Для НЗО жировой природы характерна мультицентричность зачатков, определяющих высокую частоту их рецидивирования [1]. Ретроперитонеальная локализация сарком мягких тканей наблюдается в 10–20% наблюдений [5]. Большинство опухолей забрюшинного пространства (до 80%) являются злокачественными [4]. Обладая большой вариабельностью клинической картины, данные новообразования медленно прогрессируют