

---

---

# СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

---

---

УДК: 616.24.-006.6-033.2:616.831-02-08:615.849

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПОЗДНЕГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАСТАЗА РАКА ЛЕГКОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**А.И. Рябова<sup>1</sup>, В.А. Новиков<sup>1</sup>, А.А. Завьялов<sup>1,2</sup>, А.Ю. Добродеев<sup>1</sup>,  
С.А. Глушченко<sup>1</sup>, В.М. Перельмутер<sup>1,2</sup>, И.Г. Фролова<sup>1</sup>, Е.Е. Боберь<sup>1</sup>,  
П.В. Суркова<sup>1</sup>, К.Ю. Меньшиков<sup>1</sup>**

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск<sup>1</sup>*

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>  
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: ranigor@mail.ru<sup>1</sup>*

Представлены результаты клинического случая комбинированного лечения солитарного метастаза в головной мозг после длительного безрецидивного периода инвазивной карциномы легких. У больного через 10 лет после комбинированного лечения рака легкого II стадии диагностирован метастаз в головной мозг без других признаков прогрессирования онкологического процесса. Выполнено удаление внутримозгового метастаза с интраоперационной фотодинамической терапией. Гистологическая структура микропрепаратов первичной опухоли и метастаза – идентичны. По данным контрольного обследования через 9 мес признаков прогрессирования процесса в головном мозге не найдено. Приведенное наблюдение демонстрирует необходимость сохранения онкологической настороженности у пациентов при длительном безрецидивном периоде. Применение интраоперационной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин в лечении церебральных метастазов позволяет добиться хорошего противоопухолевого эффекта, без снижения качества жизни пациента.

Ключевые слова: интраоперационная фотодинамическая терапия, метастаз в головной мозг, фотодитазин, рак легкого.

### EXPERIENCE OF TREATING LATE CEREBRAL LUNG CANCER METASTASIS USING PHOTODYNAMIC THERAPY

A.I. Ryabova<sup>1</sup>, V.A. Novikov<sup>1</sup>, A.A. Zavyalov<sup>1,2</sup>, A.Yu. Dobrodeev<sup>1</sup>, S.A. Gluschenko<sup>1</sup>, V.M. Perelmutter<sup>1,2</sup>, I.G. Frolova<sup>1</sup>,  
E.E. Bober<sup>1</sup>, P.V. Surkova<sup>1</sup>, K.Yu. Menshikov<sup>1</sup>

*Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk<sup>1</sup>,  
Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>*

*12/1, Savinykh Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: ranigor@mail.ru<sup>1</sup>*

Treatment outcomes for a patient with solitary brain metastasis after long-term relapse-free follow-up of invasive lung carcinoma were presented. Brain metastasis without other signs of disease progression was diagnosed 10 years after combined modality treatment for stage II lung cancer. Removal of intracerebral metastasis with intraoperative photodynamic therapy was performed. Histology microspecimens of the primary tumor and metastasis were similar. No signs of disease progression in the brain 9 months after surgery were found. This case demonstrates that it is important to increase cancer suspicion for patients with long-term relapse-free follow-up. The use of intraoperative photodynamic therapy with photoditazine as a sensitizer in the treatment of cerebral metastases results in a favorable anti-tumor effect, thus improving life quality of patients.

Key words: intraoperative photodynamic therapy, brain metastasis, photoditazine, lung cancer.

В настоящее время в большинстве стран рак легкого (РЛ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей и одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем. В 2011 г. в структуре онкологической заболеваемости рак легкого в России среди мужского населения составил 18,9 % (1-е ранговое место),

среди женского – 3,8 % (8-е место). Среди причин смерти от опухолевого процесса РЛ у мужчин занял 1-е место (27,0 %), у женщин – 4-е место (6,4 %) [3, 18].

При первичной диагностике лишь у 20–25 % пациентов выявляется РЛ I–II стадий. У большинства больных диагностируется местно-

распространенный или метастатический процесс. При этом до 80–85 % первичных опухолей приходится на долю немелкоклеточного морфологического рака легкого (НМРЛ). Основным радикальным методом лечения НМРЛ I–II стадий является оперативное вмешательство, в этом случае 5-летняя выживаемость может достигать 68–90 % [4, 12, 15, 18]. У пациентов, проживших более пяти лет после радикального оперативного вмешательства, 10-летняя выживаемость достигает 78–90 %. Доказано, что наиболее часто рецидивы первичной опухоли и формирование отдаленных метастазов происходят в течение первых 2 лет после лечения. Отдаленные метастазы наиболее часто поражают печень, головной мозг, скелет, надпочечники, контралатеральное легкое [4, 6, 7, 14, 16].

Рак легких является наиболее частой причиной метастатического поражения головного мозга. Церебральные метастазы НМРЛ чаще выявляются синхронно, реже отмечается метастазирование, в сроки 6–12 мес от манифестации процесса [1, 5, 8, 11]. Пока в тактике лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга стандарты не определены и в основном применяются различные методики лучевой терапии. Однако доказано, что комплексный подход с осознанным проведением нейрохирургического вмешательства имеет преимущества, поскольку может как увеличить продолжительность жизни, так и повысить уровень социальной адаптации и качество жизни пациентов [1, 2, 5].

Нейрохирургическое вмешательство должно выполняться с четким соблюдением онкологических принципов абластичности – метастаз удаляется в едином блоке с прилегающей «интактной» мозговой тканью, поскольку инвазия опухолевых клеток в перифокальное мозговое вещество при церебральных метастазах НМРЛ может достигать 8 мм [2, 13]. При расположении удаляемых очагов в функционально значимых зонах и невозможности резекции прилегающей мозговой ткани необходимо дополнительное терапевтическое воздействие на ложе опухоли.

Одним из перспективных направлений локального воздействия на опухолевые клетки является метод фотодинамической терапии (ФДТ), который основан на способности фотосенсибилизаторов избирательно накапливаться в опухолевой ткани и вызывать фотореакции в биологических тканях

после облучения светом определенной длины волны. При воздействии кванта света фотосенсибилизатор переходит в возбужденное состояние и оказывает прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки за счет образования свободно-радикальных соединений. Важную роль в деструкции опухолевой ткани также играют нарушение кровоснабжения за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани; цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов [10, 17]. Высокая избирательность поражения опухоли при ФДТ позволяет максимально снизить повреждение окружающих здоровых тканей, что обеспечивает высокий функциональный результат лечения. Применение интраоперационной фотодинамической терапии при комбинированном лечении метастазов в головной мозг позволяет уменьшить количество локальных рецидивов при сохранении качества жизни больных [9].

Мы приводим случай комбинированного лечения солитарного метастаза в головной мозг после десятилетнего безрецидивного периода у больного с инвазивной карциномой легких.

*Больной Г., 1958 г.р., находится под наблюдением в НИИ онкологии с весны 2002 г. В результате комплексного обследования был установлен диагноз: Периферический рак средней доли правого легкого II стадии ( $T_3N_0M_0$ ). Проведено комбинированное лечение в объеме радикальной операции (15.05.02) – средней лобэктомии справа с интраоперационной лучевой терапией в РОД 15 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином 6 мг/м<sup>2</sup>. Послеоперационный период протекал без осложнений, выписан на 10-е сут после операции. При гистологическом исследовании операционного материала (№№ 5420–25, 22.05.02): бронхоалоальвеолярный рак (рис. 2а).*

*В течение 5 лет пациент регулярно проходил полноценное контрольное обследование, данных за прогрессирование процесса не обнаруживалось. В сентябре 2012 г. отметил появление головных болей и дискомфорта в затылочной области. Проведена МСКТ головного мозга с контрастированием (17.10.12), обнаружено объемное образование (с КТ-признаками *mts*) левой теменной области, со смещением срединных структур. При проведении МРТ с контрастированием (рис. 1а) в левой темен-*

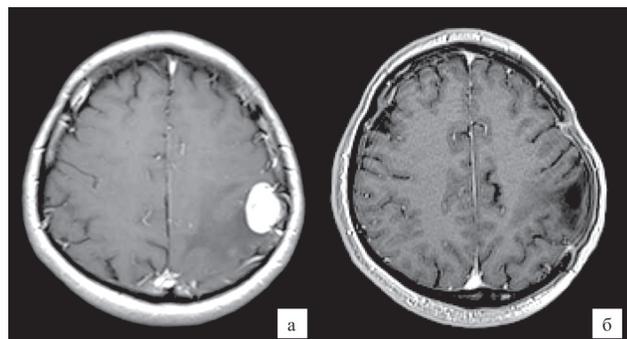


Рис. 1. МРТ головного мозга в режиме T1 с контрастированием: а – до оперативного лечения; б – через 9 мес после оперативного лечения

ной доле определялось объемное гипervasкулярное образование  $28 \times 21 \times 23$  мм, окруженное зоной перифокального отека, более вероятно, метастатическое поражение головного мозга.

Учитывая десятилетний безрецидивный период и возможность развития метакронной опухоли, произведен поиск возможного нового первичного очага. Данных за наличие метакронной опухоли, локорегиональное прогрессирование и экстракраниальные метастазы не получено. Установлен диагноз: Состояние после комбинированного лечения по поводу периферического рака средней доли правого легкого II стадии ( $T_3N_0M_0$ ) от 2002 г., прогрессирование процесса – метастаз в головной мозг. Получено согласие на комбинированное лечение.

В отделении опухолей головы и шеи выполнено комбинированное лечение: декомпрессивная трепанация черепа в теменной области справа, микрохирургическое удаление метастаза с интраоперационной фотодинамической терапией (14.11.12). Для ФДТ использовался отечественный фотосенсибилизатор хлоринового ряда – фотодитазин. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 0,9 мг/кг веса за 2 ч до вскрытия твердой мозговой оболочки. Фотодинамическая терапия проводилась с использованием лазера «Латус Т» с длиной волны 662 нм и световода с макролинзой. Плотность дозы лазерного излучения составила 150 Дж/см<sup>2</sup>. После проведения фотодинамической терапии развился отек вещества головного мозга с пролабиранием в трепанационный дефект, выполнена пластика твердой мозговой оболочки, костный лоскут удален. Послеоперационный пе-

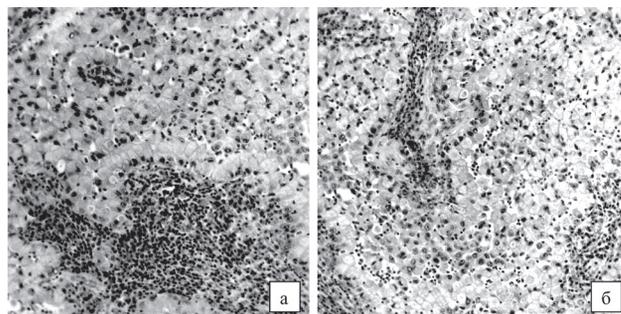


Рис. 2. Микрофото. Умереннодифференцированная инвазивная аденокарцинома, преимущественно солидного строения с продукцией муцина. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ . Примечание: а – опухоль легкого (2002 г.); б – метастаз в головной мозг (2012 г.)

риод протекал без осложнений. При контрольной КТ головного мозга, выполненной в 1-е сут после оперативного вмешательства, участков патологического накопления контраста не визуализируется. При гистологическом исследовании удаленного препарата и иммуногистохимическом исследовании (№ 28674–80/12, 03.12.12): гистологическая структура и иммунофенотип опухолевых элементов соответствуют метастазу аденокарциномы легкого преимущественно солидного строения с продукцией муцина, умеренной степени дифференцировки (рис. 2б). При пересмотре препаратов опухоли легкого от 2002 г. – инвазивная аденокарцинома, преимущественно солидная с продукцией муцина, умеренной степени дифференцировки (рис. 2а). Инвазии в сосуды и опухолевые эмболы не определяются.

Проведена консультация химиотерапевта, учитывая радикальный характер выполненного оперативного вмешательства по поводу солитарного метастаза в головной мозг, химиотерапия пациенту не показана. Больной находится под динамическим наблюдением в течение 9 мес. По данным контрольной МРТ головного мозга с контрастированием (рис. 1б) признаков продолженного роста метастатического очага не выявлено. Пациент социально и физически активен, продолжает работать по специальности.

Таким образом, комбинированный подход в лечении НМРЛ дает хорошие результаты. Несмотря на длительный безрецидивный период, отсутствие факторов риска позднего рецидива, возможно развитие метастазов и через 10 лет после радикального оперативного вмешательства.

Приведенное наблюдение демонстрирует необходимость длительного динамического наблюдения и онкологической настороженности у пациентов этой категории. Необходимо и возможно проведение эффективного лечения при наличии прогрессирующего процесса. Использование интраоперационной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин в плане комбинированного лечения метастатического поражения головного мозга позволяет добиться хорошего эффекта, не удлиняет послеоперационный период, не ухудшает состояние пациента и не снижает качество его жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алешин В.А., Карахан В.Б., Бекяшев А.Х. и др. Церебральные метастазы рака легкого // Опухоли головы и шеи. 2011. № 4. С. 41–47.
2. Белов Д.М. Онкологические принципы хирургии церебральных метастазов рака: выбор тактики в зависимости от макроструктуры: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 26 с.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 3 (прил. 1). С. 54–123.
4. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Миллер С.В. Рак легкого: 25-летний опыт хирургического и комбинированного лечения // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56, № 2. С. 201–205.
5. Евзиков Г.Ю., Кобяков Г.Л. Диагностика и тактика комплексного лечения метастатического поражения головного мозга. Ч. I // Нейрохирургия. 2009. № 2. С. 64–70.
6. Рагулин Ю.А., Медведев В.Н., Каплан М.А. и др. Возможности фотодинамической терапии в лечении рецидивов рака легкого // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 1 (43). С. 77–79.
7. Рукавичников В.М. Периферический немелкоклеточный рак легкого: современная диагностика и результаты лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
8. Рябуха Д.О., Горбунова Т.А., Емианов А.В., Григоров С.В. Особенности метастазирования рака легкого в головной мозг // Сибирский онкологический журнал. 2009. Прил. № 1. С. 167.
9. Чиссов В.И., Филоненко Е.В., Решетов И.В. и др. Интраоперационная флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга // Российский онкологический журнал. 2011. № 2. С. 4–7.
10. Celli J.P., Spring B.Q., Rizvi I. et al. Imaging and Photodynamic Therapy: Mechanisms, Monitoring and Optimization // Chem. Rev. 2010. Vol. 110 (5). P. 2795–2838.
11. Eichler A.F., Chung E., Kodack D.P. et al. The biology of brain metastases – translation to new therapies // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2011. Vol. 8 (6). P. 344–356.
12. Heuvers M.E., Hegmans J.P., Stricker B.H., Aerts J.G. Improving lung cancer survival; time to move on // BMC Pulm. Med. 2012. № 12. P. 77.
13. Kamp M.A., Dibué M., Santacrose A. et al. The tumour is not enough or is it? Problems and new concepts in the surgery of cerebral metastases // Ecanermedicalscience. 2013. Vol. 7. P. 306.
14. Maeda R., Yoshida J., Hishida T. et al. Late Recurrence of Non-Small Cell Lung Cancer More Than 5 Years After Complete Resection: Incidence and Clinical Implications in Patient Follow-up // Chest. 2010. Vol. 138 (1). P. 145–150.
15. Mollberg N., Surati M., Demchuk C. et al. Mind-Mapping for Lung Cancer: Towards a Personalized Therapeutics Approach // Adv. Ther. 2011. Vol. 28 (3). P. 173–194.
16. Okada M., Nishio W., Sakamoto T. et al. Long-term survival and prognostic factors of five-year survivors with complete resection of non-small cell lung carcinoma // J. Thor. Cardiovasc. Surg. 2003. Vol. 126 (2). P. 558–562.
17. Pizova K., Tomankova K., Daskova A. et al. Photodynamic therapy for enhancing antitumour immunity // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub. 2012. Vol. 156 (2). P. 93–102.
18. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics, 2012 // CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012. Vol. 62 (1). P. 10–29.

Поступила 30.09.13