

## Фотодинамическая терапия в коррекции дисфагии у больных раком пищевода

© С.В. КОЗЛОВ<sup>1,2</sup>, О.И. КАГАНОВ<sup>1,2</sup>, А.А. МОРЯТОВ<sup>1,2</sup>, М.А. МЕШКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Российская Федерация

<sup>2</sup>Самарский областной клинический онкологический диспансер, ул. Солнечная, д. 50, Самара, 443031, Российская Федерация

**Актуальность.** Несмотря на успехи в диагностике и лечении онкологических заболеваний, злокачественные новообразования пищевода остаются острой проблемой. Рак пищевода и кардиоэзофагеальной зоны являются наиболее прогностически неблагоприятным заболеванием пищеварительного тракта. На момент обращения более 70 % больных раком пищевода страдают от дисфагии II–IV степени, что значительно ухудшает функциональное состояние и качество жизни. Дисфагия указывает на то, что 70% просвета пищевода вытеснено опухолью.

**Цель.** Улучшить результаты лечения больных раком пищевода с дисфагией за счет применения флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии

**Материалы и методы.** В группу исследования включено 49 больных с диагнозом рак пищевода (РП), у которых заболевание осложнилось опухолевой обтурацией. Пациентам проведена фотодинамическая терапия с применением фотосенсибилизатора гематопорфиринового ряда «Фотогем». В группу сравнения вошли 32 больных РП, осложненным дисфагией, которые получали курс лучевой терапии. Все пациенты проходили лечение и дальнейшее обследование в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере (СОКОД) с 2015 по 2017 г.

**Результаты и их обсуждение.** В группе исследования в 13 (26,5 %) случаях зарегистрировано увеличение просвета пищевода до 1 см и более. При этом пациент мог принимать любую пищу. Уменьшение степени дисфагии отмечалось у 21 пациент (42,8 %). У 6 больных (12,2 %) опухоль визуально уменьшилась в объеме, но клинического улучшения не наблюдалось. Положительный эффект от лечения с уменьшением степени опухолевой обтурации был получен у 72% больных, в 28% случаях было достигнуто полное разрешение дисфагии. Медиана выживаемости составила 24 недели. В группе сравнения полное восстановление проходимости было получено у 8 пациентов (25 %), частичное – у 10 (28 %). Отсутствие эффекта наблюдалось у 14 (43,7%) пациентов. Только в 8 (25%) случаях зарегистрировано увеличение просвета пищевода до 1 см и более. Медиана выживаемости составила 21 неделю.

**Заключение.** Полученный результат говорит о значимой эффективности фотодинамической терапии по сравнению с результатами лучевой терапии. Применение фотодинамической терапии позволяет достичь высокой степени функциональной реабилитации у больных раком пищевода осложненного дисфагией при отсутствии тяжелых осложнений.

**Ключевые слова:** рак пищевода, дисфагия, фотодинамическая терапия

## Photodynamic Therapy in the Correction of Dysphagia in Patients with Esophagus Cancer

© S.V. KOZLOV<sup>1,2</sup>, O.I. KAGANOV<sup>1,2</sup>, A.A. MORIATOV<sup>1,2</sup>, M.A. MESHKOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, 89 Chapayevskaia str., Samara, 443099, Russian Federation

<sup>2</sup>Samara Regional Clinical Oncology Center, 50 Solar str., Samara, 443031, Russian Federation

**Relevance.** In spite of successes in diagnostic and treatment of cancer, malignant neoplasm of the esophagus remain an acute problem. Cancer of the esophagus and gastroesophageal zone are the most prognostically unfavorable disease of the digestive tract. At the time of treatment, more than 70% of patients with esophageal cancer suffer from grade II – IV dysphagia, which significantly impairs the functional state and quality of life. Dysphagia indicates that 70% of the lumen of the esophagus is filled with a tumor.

**Purpose.** Improve the results of treatment of patients with esophageal cancer with dysphagia through the use of fluorescent diagnostics and photodynamic therapy.

**Materials and methods.** The study group included 49 patients with a diagnosis of esophageal cancer, where the disease was complicated by tumor obturation. Patients received photodynamic therapy with the use of the photogem sensitizer of hemato-porphyrin series. The comparison group included 32 patients complicated by dysphagia who received a course of radiation therapy. All patients underwent treatment and further examination at the Samara Regional Clinical Oncology Center from 2015 to 2017.

**Results and their discussion:** In study group in 13 (26.5%) cases an increase in the lumen of the esophagus to 1 sm or more was recorded. In this case, the patient could take any food. A decrease in the degree of dysphagia was observed in 21 cases (42.8%). In 6 cases (12.2%), the tumor visually decreased in volume, but clinical improvement wasn't observed. Positive functional results with decrease in dysphagia grade were obtained in 72 % of patients. Complete dysphagia resolution was achieved in 28 % of cases. The median survival rate was 24 weeks. In comparison group full restoration of patency was obtained in 8 cases (25%), partial - in 10 (28%). No effect was observed in 14 (43.7%) cases. Only in 8 (25%) cases an increase in the lumen of the esophagus to 1 sm or more was recorded. The median survival rate was 21 weeks.

**Conclusion.** The result suggests a significant efficacy of photodynamic therapy compared with the results of radiation therapy.

*The use of photodynamic therapy allows to achieve a high degree of functional rehabilitation in patients with esophageal cancer complicated by dysphagia in the absence of serious complications.*

**Key words:** *esophageal cancer, dysphagia, photodynamic therapy*

На сегодняшний день, несмотря на успехи в диагностике и лечении онкологических заболеваний, злокачественные новообразования пищевода остаются острой проблемой. Рак пищевода и кардиоэзофагеальной зоны являются наиболее прогностически неблагоприятным заболеванием пищеварительного тракта. На ранних стадиях рак пищевода не имеет клинических специфических симптомов. Рак пищевода имеет наиболее высокий в Российской Федерации показатель одногодичной летальности – 63 % [2]. Более 50 % больных раком пищевода поступает в лечебные учреждения уже с запущенной распространенной формой заболевания. Дисфагия является поздним клиническим симптомом, говорящим о наличии рака пищевода. На момент обращения более 70 % больных раком пищевода страдают от дисфагии II–IV степени, что значительно ухудшает функциональное состояние и качество жизни. Дисфагия указывает на то, что 70% просвета пищевода выполнены опухолью. Злокачественная дисфагия заставляет пациентов соглашаться на такую калечащую операцию как гастростомия, которая сохраняет возможность питаться энтерально [3]. Оперативное лечение распространенной формы рака пищевода является сопряженной с риском задачей. Метод лучевой терапии носит паллиативный характер. В настоящее время происходит активное внедрение малоинвазивных эндоскопических методов лечения в клиническую онкологию. Сегодня высокое внимание уделяется фотодинамической терапии как методу коррекции дисфагии у больных раком пищевода.

Цель исследования – улучшить результаты лечения больных раком пищевода с дисфагией за счет применения флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ).

### Материалы и методы

В группу исследования включено 49 больных с диагнозом рак пищевода (РП), у которых заболевание осложнилось опухолевой обтурацией. Пациенты проходили лечение и дальнейшее обследование в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере (СОКОД) с 2015 по 2017 г. Из них мужчины – 30

пациентов (61,2 %), женщин было 19 (38,8 %), средний возраст составил  $65,2 \pm 1,3$  года. У 4 (8 %) больных исследуемой группы выявлено опухолевое поражение верхней трети пищевода, у 25 (51 %) – в средней и у 20 (41 %) – в нижней трети пищевода. На момент начала лечения у 25 (51 %) пациентов протяженность опухоли составляла от 5 до 8 см, в 9 (18 %) наблюдениях – менее 5 см, и у 15 (31 %) больных протяженность составила более 8 см. Максимальная протяженность новообразования составила 13,7 см. В большинстве случаев наблюдалась дисфагия III степени – у 32 (65 %) пациентов, II степени – у 10 (20 %) и IV степени – у 7 (15 %). В основном опухолевый процесс был диагностирован в поздней распространенной стадии: III стадия выявлена у 25 (51 %), IV стадия – у 24 (49 %) пациентов. В гистологической структуре опухоли преобладал плоскоклеточный рак – 32 (65 %), аденокарцинома – 17 (35 %) наблюдений. Значительную часть исследуемой группы составили больные РП – 20 (41 %), которым ранее не проводилось специального лечения. В остальных случаях пациентам проводился симптоматический курс ФДТ после неудачной попытки радикального лечения – 12 (24 %) либо после специального лечения по поводу основного заболевания.

В группу сравнения вошли 32 больных РП, осложненным дисфагией, которые получали курс лучевой терапии в СОКОД в 2015 г. Мужчин было 19 (59,3 %) человек, женщин – 13 (40,7 %), средний возраст составил  $63,1 \pm 1,5$  года. У 3 (9,3 %) больных исследуемой группы выявлено опухолевое поражение верхней трети пищевода, у 16 (50 %) – в средней и у 13 (40,6 %) – в нижней трети пищевода. На момент начала лечения у 17 (53,1 %) пациентов протяженность опухоли составляла от 5 до 8 см, в 6 (18,7 %) наблюдениях – менее 5 см, и у 10 (31,2 %) больных протяженность составила более 8 см. Максимальная протяженность новообразования составила 12,4 см. В большинстве случаев наблюдалась дисфагия III степени – у 21 (65,6 %) пациентов, II степени – у 6 (18,7 %) и IV степени – у 5 (15,6 %). В основном опухолевый процесс был диагностирован в поздней распространенной стадии: III стадия выявлена у 17 (53,1 %), IV стадия – у 15 (46,9 %) пациентов.

Таблица 1 / Table 1

### Функциональные результаты проведенного лечения / Functional results of the therapy

Ответ на проведенное лечение / Response to treatment	Группа исследования/ Study group	Группа сравнения/ Comparison group	P
Полное восстановление проходимости / Full recovery of patency	15 (30%)	8 (25%)	P<0,05
Частичное восстановление проходимости / Partial recovery of patency	25 (51%)	10 (28%)	P<0,05
Отсутствие эффекта / Lack of effect	9 (18%)	14 (44%)	P<0,05

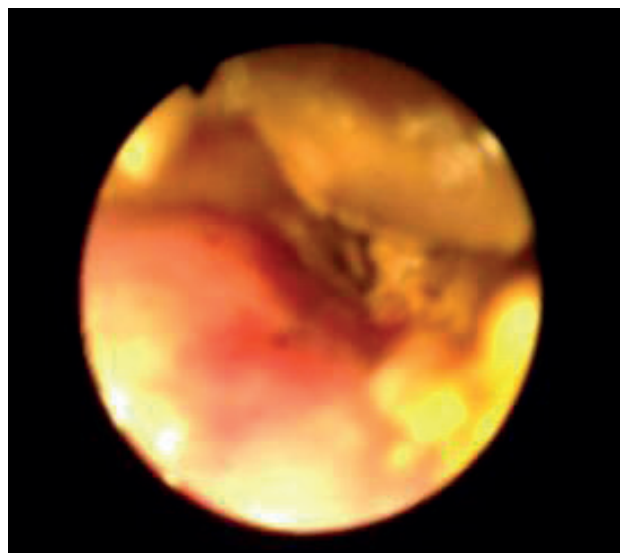
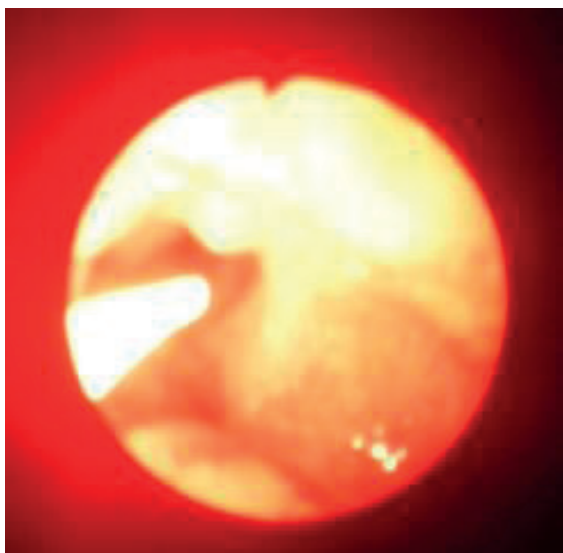


Рис. 1. (Эндофото) Рак средней трети грудного отдела пищевода, сужение просвета на 2/3, дисфагия III степени., (исходное состояние, справа - сеанс ФДТ). / Fig. 1. (Endophoto) Cancer of the middle third the thoracic esophagus, narrowing by 2/3, III degree of dysphagia. (Initial condition, on the right - PDT session).

В гистологической структуре опухоли преобладал плоскоклеточный рак – 21 (65,6 %), аденокарцинома – 11 (34,3 %) наблюдений. Распределение пациентов в группе сравнения по стадии и степени дисфагии статистически не отличается от основной группы ( $p > 0,05$ ). Всем пациентам группы сравнения проведена дистанционная гамма-терапия двумя курсами до суммарной дозы 40–60 Гр. После проведенного лечения пациенты находились под эндоскопическим контролем.

В группе исследования проводился сеанс фотодинамической терапии с применением фотосенсибилизатора (ФС) «Фотогем». Длина волны для фотодинамической терапии составила 600 нМ, мощность – 1,5 Вт. Кварцевые световоды длиной 2 метра использовались для доставки лазерного излучения. Световод про-

двигали вдоль опухоли, начиная с дистального конца. После сеанса проводилось исследование, включающее клинический и морфологический контроль результата метода. Основные параметры контроля эффективности фотодинамической терапии были эндоскопическое заключение и степень дисфагии.

#### Результаты и их обсуждение

Через несколько минут после сеанса ФДТ отмечались признаки изменения опухолевой ткани в виде отека и гиперемии слизистой оболочки пищевода, инъекции сосудов. Некротические изменения опухоли развивались в течение 6 дней после лечения. Реализация эффекта в виде уменьшения объема опухоли наступала через 27–34 суток после сеанса. В 13 (26,5%)

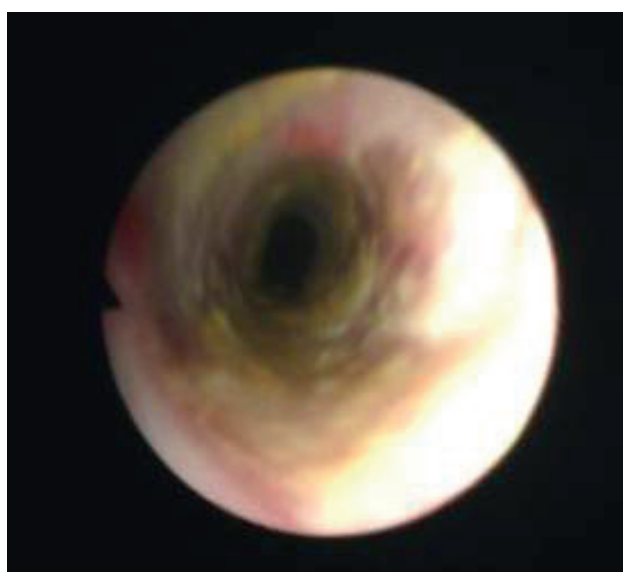
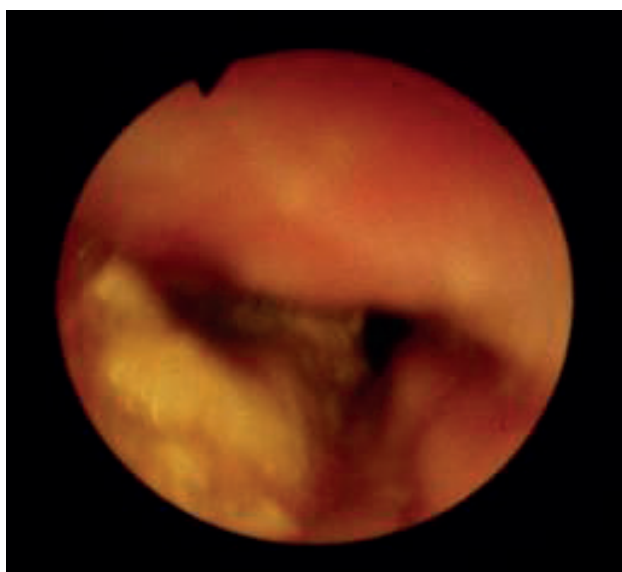


Рис. 2. (Эндофото) Состояние после ФДТ первые сутки (отек и некроз опухоли пищевода), частичный лизис опухоли, ликвидация дисфагии (справа). / Fig. 2. (Endophoto) The state after PDT is the first day (swelling and necrosis of the esophagus tumor), partial tumor lysis, elimination of dysphagia (right).

случаях зарегистрировано увеличение просвета пищевода до 1 см и более. При этом пациент мог принимать любую пищу. Уменьшение степени дисфагии отмечалось у 21 пациент (42,8 %). У 6 больных (12,2 %) опухоль визуально уменьшилась в объеме, но клинического улучшения не наблюдалось.

Определяющими факторами для эффективности лечения имеет степень исходной дисфагии и протяженность опухоли. Полное разрешение дисфагии в 75 % случаев наблюдалось в группе пациентов с дисфагией II степени при протяженности опухоли 8 см и менее. У данных пациентов отмечалась положительная динамика с полным разрешением обтурации. У больных с дисфагией IV степени не было получено эффекта от ФДТ в 56,7 % случаев.

Анализ отдаленных результатов показал, что медиана выживаемости для больных группы исследования составила 24 недели. Наиболее значимыми факторами, которые определяли продолжительность жизни пролеченных пациентов, стали распространенность поражения и наличие отдаленных метастазов. Степень выраженности дисфагии также явилась определяющим фактором, который повлиял на продолжительность жизни. Все больные со второй степенью дисфагии пережили 6 месяцев. Наиболее многочисленная группа пациентов с третьей степенью дисфагии в среднем наблюдались 6 месяцев, год и более – 30 % больных. Пациенты с дисфагией IV степени в основном погибали в первые полгода после терапии и редко наблюдались после. Более 6 месяцев наблюдалось только 2 пациента (4,1%), различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Наиболее высокие значения продолжительности жизни были получены у пациентов с полным восстановлением проходимости, при этом 85 % больных наблюдались 1 год и более. При частичном восстановлении проходимости 30% пациентов находились под наблюдением. Только одна пациентка с отсутствием функционального эффекта после ФДТ наблюдалась более 6 месяцев ( $p < 0,05$ ). Гистологическое заключение и характер перенесенного лечения не оказывали влияния на продолжительность жизни. У 9 (18,3 %) больных проводились повторные курсы фотодинамической терапии ввиду рецидива опухоли, максимальное

число курсов – 4. У 7 (14,2 %) пациентов после курса ФДТ проводилось специальное лечение, оперативные вмешательства выполнялись в 3 (6,1%) случаях.

Ни у одного пациента не возникло тяжелых осложнений после ФДТ. Основное осложнение, развившееся у 12 (22,4 %) больных – кожная фототоксичность, связанная с введением в организм ФС. Чаще всего осложнение отмечалось в весенне-летний период при невыполнении рекомендаций. Для купирования кожных реакций назначалась десенсибилизирующая и антиоксидантная терапия.

В группе сравнения удалось получить следующие функциональные результаты. Полное восстановление проходимости было получено у 8 пациентов (25 %), частичное – у 10 (28 %). Отсутствие эффекта наблюдалось у 14 (43,7%) пациентов. Реализация эффекта в виде уменьшения опухоли наступала через 72 суток после сеанса. Только в 8 (25%) случаях зарегистрировано увеличение просвета пищевода до 1 см и более. Полное разрешение дисфагии наблюдалось в группе пациентов с дисфагией II степени при протяженности опухоли 8 см и менее. У пациентов с дисфагией IV степени результата от лучевой терапии не было в 4 (80 %) случаях. У 10 (31 %) пациентов наблюдалась гиперемия кожных покровов и жжение в области облучения. У 25 (78%) больных отмечалось ухудшение показателей общего анализа крови – лейкопения, эритропения. Значимых различий по продолжительности жизни у пациентов группы сравнения выявлено не было. Медиана выживаемости составила 21 неделю.

Полученный результат говорит о значимой эффективности фотодинамической терапии по сравнению с результатами лучевой терапии. Применение фотодинамической терапии позволяет достичь высокой степени функциональной реабилитации у больных раком пищевода осложненного дисфагией при отсутствии тяжелых осложнений.

## Дополнительная информация

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы

1. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М. Фотодинамическая терапия. История создания метода и её механизмы. *Лаз. мед.* 2007; 11(3): 42-46.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2017; 10.
3. Куликов Е.П., Каминский Ю.Д., Карпов Д.В., Судаков И.Б. Рак пищевода: оперативное лечение или лучевая терапия? *Врач-аспирант.* 2012; 1: 644-651.
4. Жарков В.В., Приступа Д.В., Малькевич В.Т. Фотодинамическая терапия в онкологии. Фотодинамическая терапия рака легкого. *Онкологический журнал.* 2015; 1(33): 84-93.
5. Grossman CE, Pickup S, Durham A. Photodynamic therapy of disseminated non-small cell lung carcinoma in a murine model. *Lasers Surg Med.* 2011; 43(7): 663-675.

## References

1. Geinits AV, Sorokaty AE, Yagudaev DM. Photodynamic therapy. History of the method and its mechanisms. *Laz. med.* 2007; 11(3): 42-46. (in Russ.)
2. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena. 2017; 10. (in Russ.)
3. Kulikov EP, Kaminskii YuD, Karpov DV, Sudakov IB. Cancer of the esophagus: surgical treatment or radiation therapy? *Vrach-aspirant.* 2012; 1: 644-651. (in Russ.)
4. Zharkov VV, Pristupa DV, Mal'kevich VT. Fotodinamicheskaya terapiya v onkologii. Fotodinamicheskaya terapiya raka legkogo. *Onkologicheskii zhurnal.* 2015; 1(33): 84-93. (in Russ.)
5. Grossman CE, Pickup S, Durham A. Photodynamic therapy in Oncology. Photodynamic therapy of lung cancer. *Lasers Surg Med.* 2011; 43(7): 663-675.

**Информация об авторах**

1. Козлов Сергей Васильевич - д.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, профессор, заведующий кафедрой онкологии, Самарский государственный медицинский университет, e-mail: kozlovsv@samaraonko.ru
2. Каганов Олег Игоревич - д.м.н., профессор, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии, Самарский областной клинический онкологический диспансер, e-mail: okaganov@yandex.ru
3. Моряттов Александр Александрович - к.м.н., доцент кафедры онкологии, Самарский государственный медицинский университет, e-mail: ama78@mail.ru
4. Мешкова Мария Александровна - студентка, Самарский государственный медицинский университет, e-mail: mari.meshkova.95@mail.ru

**Information about the Authors**

1. Sergei Vasilievich Kozlov - M.D., Honored Doctor of the Russian Federation, Professor, Head of the Department of Oncology Samara State Medical University, e-mail: kozlovsv@samaraonko.ru
2. Oleg Igorevich Kaganov - M.D., Professor, Doctor of Oncological abdominal department, Samara Regional Clinical Oncology Center, e-mail: okaganov@yandex.ru
3. Alexander Alexandrovich Moriatov - Ph.D., Associate Professor, Samara State Medical University, e-mail: ama78@mail.ru
4. Maria Alexandrovna Meshkova - student of Samara State Medical University, e-mail: mari.meshkova.95@mail.ru

**Цитировать:**

Козлов С.В., Каганов О.И., Моряттов А.А., Мешкова М.А. Фотодинамическая терапия в коррекции дисфагии у больных раком пищевода. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2019; 12: 2: 102-106. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-102-106.

**To cite this article:**

Kozlov S.V., Kaganov O.I., Moriatov A.A., Meshkova M.A. Photodynamic Therapy in the Correction of Disphagia in Patients with Esophagus Cancer. Journal of experimental and clinical surgery 2019; 12: 2:102-106. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-102-106.