

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: РАЗВИТИЕ МЕТОДА И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ФГБУ МРНЦ МЗ РФ

М.А. Каплан, В.Н. Капинус, Е.В. Ярославцева-Исаева, И.С. Спиченкова, А.М. Шубина, О.В. Боргуль, Е.В. Горанская
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ, г. Обнинск

Резюме

Статья посвящена опыту клинического применения фотодинамической терапии (ФДТ) в ФГБУ МРНЦ МЗ РФ. Авторами приведены результаты лечения первичных, ранее не леченных злокачественных опухолей различной локализации: базальноклеточного рака кожи (БКРК) у 156 больных, плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) – у 24, рака верхней и нижней губы – у 30. Другую группу составили пациенты с рецидивными и метастатическими опухолями: рецидивы БКРК были у 127 больных, рецидивы или продолженный рост ПКРК – у 27, рецидивы или продолженный рост рака губы – у 13, внутрикожные метастазы меланомы (62 больных) и рака молочной железы (46) – у 108. ФДТ проводили с применением фотосенсибилизаторов фотосенс (2,0 мг/кг), фотолон (0,9–2,5 мг/кг), и фотодитазин (0,7–0,8 мг/кг). Доза лазерного облучения составила 100–600 Дж/см². После ФДТ ранее не леченного БКРК полная регрессия (ПР) опухолевых очагов была зарегистрирована у 96,8% пациентов, частичная регрессия (ЧР) – у 3,2%; после ФДТ рецидивного БКРК – у 76,4% и 23,6% соответственно. После ФДТ больных с ранее не леченным ПКРК ПР была получена у 91,7% пациентов, ЧР – у 8,3%. При лечении рецидивов ПКРК ПР была получена в 59,3% наблюдений, ЧР – в 33,3%, отсутствие эффекта – в 7,4%. Проведение ФДТ внутрикожных метастазов меланомы и рака молочной железы позволило достичь лечебного эффекта (ПР+ЧР+Стабилизация) в 95 и 98% соответственно. ПР после ФДТ ранее не леченного рака губы была зарегистрирована у 86,0% больных, ЧР – у 14,0%. При лечении рецидивного рака губы число ПР составило 69,2%, ЧР – 30,8%.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, фотосенс, фотодитазин, фотолон.

Введение

Когда в 1900 г. появилось первое сообщение об использовании химических веществ, вызывающих фотореакции в биологических системах, мало кто мог предвидеть внедрение фотодинамической терапии (ФДТ) во многие области медицины. Сегодня ФДТ – это широко используемый метод в лечении злокачественных опухолей различной локализации.

Метод фотодинамической терапии основан на способности опухолевых тканей накапливать фотосенсибилизаторы в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани. При облучении светом, спектральный состав которого соответствует спектру поглощения фотосенсибилизатора, в клетках опухолевой ткани происходит фотохимическая реакция, в результате которой образуются цитотоксические вещества, приводящие к некрозу и гибели опухоли [1–5].

С конца 80-х гг. XX века появились сведения об избирательности накопления фотосенсибилизаторов в опухолевых тканях по сравнению с нормальными [6]. Отмеченная селективность накопления фотосенсибилизаторов в опухоли, по всей видимости, связана со структурно-функциональными особенностями кровеносно-сосудистой системы опухоли. Известно, что сосудистая сеть злокачественных опухолей представлена сосудами капиллярного типа с несовершенной базальной мембраной, измененным эндотелием, повышенной проницаемостью.

Скорость кровотока в них значительно ниже, чем в нормальных капиллярах. Эти особенности сосудов опухоли обуславливают более длительный контакт фотосенсибилизаторов с сосудами стромы, большую возможность задержки их в стенках сосудов и периваскулярной зоне, а также проникновение молекул фотосенсибилизаторов и их комплексов в более глубокие, по отношению к сосудам, участки опухолевой ткани [7, 8].

В настоящее время признается, что ФДТ является результатом комбинированного действия трех нетоксичных компонентов: фотосенсибилизатора, света и кислорода. Противоопухолевые эффекты данного вида лечения обусловлены комбинацией прямого фотоповреждения опухолевых клеток, разрушения сосудистой сети опухоли и активации иммунного ответа [1, 9–11].

Развитие фотодинамической терапии тесно связано с синтезом и изучением физико-химических свойств фотофрина-II, одного из первых фотосенсибилизаторов – производного гематопрорфина. Порфирины занимают важное место в обеспечении жизнедеятельности организма, которые будучи составной частью гемоглобина, цитохромов и ряда ферментов, участвуют в процессе тканевого дыхания, окислении биосубстратов, фотохимических реакциях и т.д.

В нашей стране во второй половине 80-х гг. под руководством проф. А.Ф. Миронова (Московский

государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова) был разработан первый отечественный сенсibilизатор фотогем (производное гематопорфирина), который в период с 1992 по 1994 г. прошел I–II фазы клинических испытаний и с 1996 г. разрешен для широкого клинического применения. В 1994 г. были начаты клинические испытания ещё одного препарата – фотосенса (алюминий-сульфофталоцианин), разработанного коллективом авторов во главе с чл.-корр. РАН Г.Н. Ворожцовым.

Попытки обойти проблемы, проявившиеся при использовании фотогема и фотосенса, привели к появлению и изучению хлоринов и хлориноподобных фотосенсibilизаторов. Структурно хлорин представляет собой порфирин, но имеет на одну двойную связь меньше. Это ведет к существенно большему поглощению на длинах волн, смещенных дальше в область красного спектра, что увеличивает глубину проникновения света в ткани по сравнению с порфиринами.

К производным хлоринов относится фотосенсibilизатор фотодитазин, разработанный проф. Г.В. Пономаревым (г. Москва). Препарат фотодитазин представляет собой Д-метилглюкоминовую соль хлорина е6, в электронном спектре поглощения фотодитазина наблюдается максимум при 662 нм.

Фармакокинетика фотодитазина была исследована в опытах *in vivo*, препарат хорошо переносится животными без каких-либо явлений острой токсичности, в том числе – нейротоксичности. Максимальное содержание фотодитазина в опухоли наблюдается через 30 мин., и через 8 ч снижается в 10 раз. В этот период препарат перераспределяется в паренхиматозные органы, прежде всего в печень и почки, а также в лёгкие и селезенку, также отмечаются высокие титры накопления препарата в мышечной ткани.

Проведено обширное экспериментальное изучение основных механизмов и закономерностей фотохимической реакции при ФДТ с фотодитазином на клеточном и тканевом уровнях [12]. В результате этого исследования были определены механизмы ФДТ с использованием фотодитазина, которые включают: разрушение микроциркуляторного русла, быстрое ингибирование пролиферативной и функциональной активности опухолевых клеток, индукцию апоптоза и развитие некроза в ранние сроки после лечения. Выявлено, что тканевыми и клеточными мишенями фотодитазина, как фотосенсibilизатора, являются: стенка сосудов, плазматическая мембрана опухолевых клеток, а также внутриклеточные структуры и механизмы, ответственные за пролиферацию и процессы биосинтеза.

Также в ходе экспериментальных исследований изучались вопросы влияния дозы фотодитазина и дозы световой энергии на противоопухолевые эффекты [12, 13]. Наиболее выраженный противо-

опухолевый эффект (торможение роста опухоли саркомы М-1 к 21-му дню до 92,5%) получен при дозах препарата 2,5 и 5,0 мг/кг веса и световых дозах 300 и 600 Дж/см².

Еще одним производным хлорина является препарат фотолон – комплекс натриевой соли хлорина е6 и низкомолекулярного медицинского поливинилпирролидона, разработанный в ОАО «Белмедпрепараты» (регистрационное удостоверение МЗ РФ П№015948/01 от 02.12.2009).

Фотосенсibilизатор фотолон проявляет избирательное накопление в злокачественных клетках. Интенсивность люминесценции фотолона в опухоли в 2–4 раза выше, чем в мышце, причем максимальное различие отмечается через 10 и 14 ч после введения. В целом основное количество введенного фотолона выводится в первые 10–12 ч, а через 24 ч в организме остается не более 4–6% от первичной максимальной величины. Для производных хлорина е6 характерно связывание с альбумином и проникновением в клетку через эндоцитоз с последующей аккумуляцией в лизосомах.

Создание отечественных фотосенсibilизаторов послужило пусковым моментом для внедрения ФДТ в России с 1992 г. для лечения злокачественных опухолей кожи, молочной железы, нижней губы и языка, слизистой оболочки полости рта, гортани, желудка, толстой кишки, мочевого пузыря, женских половых органов.

В 1998 г. в ФГБУ «МРНЦ» (Калужская область, г. Обнинск) был организован отдел лазерной и фотодинамической терапии. Возглавил отдел д.м.н. проф. М.А. Каплан. Под его руководством в отделе начали разрабатывать новое направление лазерной медицины – фотодинамическую терапию и флюоресцентную диагностику. В этот период был создан ряд лазерных аппаратов и фотосенсibilизаторы для фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики.

С момента создания отдела его работа шла по двум направлениям – экспериментальное и клиническое.

В течение прошедших лет в экспериментальном секторе отдела было проведено множество исследований. В частности, таких, как экспериментальная оценка эффективности отечественных фотосенсibilизаторов фотогем, фотосенс, фотодитазин; также изучены оптимальные соотношения дозы фотосенсibilизатора и плотности лазерного облучения. Нами проанализированы морфологические изменения в зоне ФДТ-воздействия; разработан метод и определены оптимальные параметры ФДТ при локальном введении фотосенсibilизаторов хлоринового ряда [14, 15], а также методика внутритканевой ФДТ у экспериментальных животных со злокачественными опухолями и метод сочетанного применения ФДТ и рентгенотерапии саркомы М-1 [15]. В эксперимен-

тальных исследованиях определены оптимальные дозы препарата, светового и лучевого воздействий, их последовательность; разработаны методы сочетанного применения ФДТ и электрохимического лизиса (ЭХЛ) экспериментальных злокачественных опухолей, а также методика ФДТ экспериментальной опухоли меланомы В16 и проанализированы фотодинамические эффекты при различных параметрах проведения ФДТ [15].

Были изучены патоморфологические изменения опухоли саркомы М-1 при проведении ФДТ с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин, установлена прямая корреляция между противоопухолевыми эффектами и плотностью подведенной световой энергии, определены клеточные и тканевые мишени, механизмы противоопухолевого действия ФДТ с фотодитазин; изучено влияние системной ФДТ на количество циркулирующих опухолевых клеток, сывороточных факторов оксидативного стресса [12, 14, 16–18].

На основании данных, полученных в ходе экспериментальных исследований, в клинике ФГБУ «МРНЦ» в отделе лазерной и фотодинамической терапии была внедрена методика ФДТ для лечения различных новообразований кожи и слизистых оболочек. В период с 1998 по 2013 гг. методом фотодинамической терапии пролечено более 1000 больных с удовлетворительными результатами [19–21].

ФДТ базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи

В отделе лазерной и фотодинамической терапии ФГБУ «МРНЦ» методика ФДТ с фотосенсибилизатором фотолон была применена у 156 больных базальноклеточным раком кожи (БКРК), по поводу которого лечение ранее не проводилось и 127 больным БКРК, у которых были диагностированы рецидивы заболевания после следующих видов лечения: лучевой терапии – у 39 пациентов, хирургического лечения – у 13, крио-, электро-, лазеродеструкции – у 21, фотодинамической терапии – у 16 и комбинированного лечения (последовательного или неоднократного использования различных методов лечения) – у 38.

Во всех наблюдениях была выполнена морфологическая верификация диагноза. Ранее не леченные новообразования были в стадии $T_{1-4}N_0M_0$, из них стадия $T_1N_0M_0$ была диагностирована у 58 (37,2%) пациентов, $T_2N_0M_0$ – у 82 (52,6%), $T_{3-4}N_0M_0$ – у 16 (10,2%). Размер опухоли у больных с рецидивными новообразованиями была следующей: до 2,0 см – у 32 (25,2%) больных, от 2,1 до 5,0 см – у 74 (58,3%), от 5,1 до 10,0 см – у 13 (10,2%) и более 10,1 см – у 8 (6,3%).

Кроме того, ФДТ была проведена 51 больному плоскоклеточным раком кожи (ПКРК). У 24 (47,1%) пациентов был впервые диагностирован ПКРК, у 27 (52,9%) пациентов имели место продолженный рост или рецидив опухоли после лучевой терапии, хирур-

гического лечения, криодеструкции, комбинированного лечения. У больных с впервые установленным диагнозом распространенность процесса была следующей: $T_1N_0M_0$ – у 7 (29,1%), $T_2N_0M_0$ – у 16 (66,7%), $T_3N_0M_0$ – у 1 (4,2%) человек, а у пациентов с рецидивами ПКРК преобладали распространенные формы заболевания (размер новообразования от 2,0 до 5,0 см был у 40,7% больных, более 5,1 см – у 59,3%).

В подавляющем числе случаев опухоли имели так называемую «неудобную» локализацию (параорбитальная область, область носа и носогубных складок, кожа заушной области, кожа ушных раковин и наружного слухового прохода), что традиционно представляет трудности для хирургического и/или лучевого лечения.

Для проведения ФДТ использовали фотосенсибилизатор фотолон в дозе 1,1–1,6 мг/кг массы тела. К опухолям подводили световую энергию в дозе от 100 до 600 Дж/см² в течение одного сеанса облучения с одного или нескольких полей. Более низкие дозы лазерного облучения (100–200 Дж/см²) были использованы у пациентов с поверхностно-стелющимися новообразованиями, а более высокие (300–600 Дж/см²) – у пациентов с экзофитными формами опухолей, при выраженной инфильтрации подлежащих тканей и при лечении рецидивов.

После проведения ФДТ ранее не леченного БКРК полная регрессия (ПР) опухолевых очагов была зарегистрирована у 151 из 156 больных (96,8%), частичная регрессия (ЧР) – у 5 (3,2%) пациентов, отсутствие эффекта не отмечалось. Проведение ФДТ начальных стадий ($T_{1-2}N_0M_0$) базальноклеточного рака кожи только в 3,4–4,9% случаев сопровождалось развитием рецидивов заболевания. После ФДТ распространенных форм ($T_{3-4}N_0M_0$) БКРК у 37,7% пациентов развились рецидивы заболевания, которые, как правило, были краевые и небольших размеров (до 2,0 см). Проведение последующих процедур ФДТ в таких ситуациях позволило достичь полной излеченности или стабилизации процесса.

После проведения ФДТ рецидивного БКРК полная регрессия опухолевых очагов была зарегистрирована у 97 из 127 больных (76,4%), частичная регрессия – у 30 (23,6%) пациентов. У больных с рецидивами БКРК в срок от 6 мес. до 5 лет без рецидива наблюдаются 87 (68,5%) пациентов, а повторные рецидивы заболевания были диагностированы у 40 (31,5%) из 127 человек. Проведение ФДТ рецидивных новообразований небольших размеров (до 2,0 см) только в 9,4% случаев сопровождалось развитием повторных рецидивов заболевания, а если лечение проводилось по поводу более обширных образований, то процент повторных рецидивов возрастал от 29,7% (при лечении образований от 2,0 до 5,0 см) до 71,4% (при лечении образований более 5,1 см).

Анализ зависимости результатов лечения рецидивов БКРК методом ФДТ от предшествующего вида лечения продемонстрировал следующее: наиболее

низким процент повторных рецидивов был, если ранее проводилось лучевое лечение или фотодинамическая терапия (20,5% и 25,0%, соответственно), после крио-, электро-, лазерокоагуляции и хирургического лечения процент повторных рецидивов возрос до 28,6–30,8%, а после предшествующего комбинированного лечения повторные рецидивы диагностированы в 47,2% случаев.

Повторные рецидивы чаще регистрировались у пациентов в срок наблюдения от 3 до 12 мес. (у 24 из 40 больных), продолжительность безрецидивного периода составила $11,0 \pm 1,5$ мес. Проведение последующих курсов ФДТ, хирургического лечения или лучевой терапии позволило достичь ПР у 19 из 40 больных (47,5%), Ст – у 16 (40,0%), у 5 (12,5%) больных отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания.

После проведения ФДТ больных с ранее не леченым ПКРК ПР опухолевых очагов была получена у 22 из 24 больных (91,7%), ЧР – у 2 (8,3%), отсутствие эффекта не отмечалось.

При лечении рецидивов ПКРК в 59,3% случаев (у 16 из 27 пациентов) была получена ПР, ЧР – в 33,3% (у 9 из 27 больных), отсутствие эффекта – в 7,4% (у 2 из 27 человек).

В срок наблюдения от 6 мес. до 5 лет рецидивы ПКРК были диагностированы у 16 из 51 пациента (31,4%). Большая часть рецидивов (в 13 случаях) была отмечена у тех больных, которым проводилась ФДТ по поводу рецидива заболевания и, как правило, неоднократно. У этих пациентов в анамнезе имелись тяжелые сопутствующие заболевания, такие как хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, распространенный псориаз, сахарный диабет в стадии декомпенсации. Проведение последующих курсов ФДТ в некоторых ситуациях позволило достичь стабилизации процесса и улучшения качества жизни.

ФДТ интра- и субдермальных метастазов меланомы кожи и рака молочной железы

Клинические исследования проведены с участием 62 больных с интра- и субдермальными метастазами меланомы кожи. Среди них было 29 мужчин (46,8%) и 33 женщины (53,2%) в возрасте от 18 до 76 лет, средний возраст больных составил 49 лет. У всех 62 больных диагноз был морфологически верифицирован и соответствовал IV стадии заболевания по классификации AJCC (клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при меланоме кожи, 2002 г.). При этом у 26 больных (42%) была стадия IV-M1a, у 13 (21%) – IV-M1b, у 23 (37%) – IV-M1c.

Первую группу составили пациенты с интрадермальными метастазами, которые располагались в эпидермисе (при экзофитном росте) и дерме (до 0,5 см от поверхности кожи) – 59 очагов.

Вторую группу составили пациенты с субдермальными метастазами, которые располагались на границе ретикулярного слоя дермы и подкожно-жировой клетчатки, в собственно подкожно-жировой клетчатке, на границе подкожно-жировой клетчатки и мышечной ткани (на глубине 0,5–2,0 см от поверхности кожи) – 21 очаг.

Непосредственные результаты оценивали по принятым критериям ВОЗ через 1–2 мес. после окончания лечения.

При анализе непосредственных результатов лечения метастатических интрадермальных очагов при диссеминированной форме меланомы кожи контактными методиками ФДТ с использованием фотосенсибилизатора фотолон ПР была получена в 33,9%, ЧР – в 39,0%, Ст – в 25,4%, прогрессирование – в 1,7% наблюдений. При этом объективный ответ (ПР+ЧР) составил 72,9%, а лечебный эффект (ПР+ЧР+Ст) – 98,3%.

Лечение субдермальных метастатических очагов в исследуемой группе привело к следующим результатам: ПР получена в 9,5% наблюдений, ЧР – в 19,0%, Ст – в 66,7%, прогрессирование – в 4,8%. При этом объективный ответ был получен в 28,5% случаев, лечебный эффект – в 95,2%.

Таким образом, лечение интрадермальных метастазов оказалось более эффективно, чем лечение субдермальных, так как процент полной регрессии опухолей в данных группах составил 33,9% и 9,5% соответственно ($\chi^2=4,40$, $p=0,05$). В тоже время различий результатов по анализу лечебного эффекта (ПР+ЧР+Ст) не получено ($\chi^2=0,598$, $p>0,05$).

ФДТ по поводу метастазов в кожу рака молочной железы была проведена 46 пациенткам. На момент лечения у 25 (54,3%) больных были выявлены только внутрикожные метастазы, у 21 больных (45,7%) помимо поражения кожи имелись и органые метастазы (в лимфатические узлы, кости, печень, легочную ткань, вторую молочную железу). Внутрикожные образования локализовались на передней грудной стенке, в зоне операционного рубца, на волосистой части головы, также отмечалось распространение на несколько зон: кожа передней грудной стенки, брюшной стенки, спины. Суммарно у больных, включенных в исследование, проведено лечение 535 очагов внутрикожных метастазов рака молочной железы.

Всем больным вводили фотолон в дозе 0,9–1,6 мг/кг, размер полей облучения варьировал от 1 до 6 см, число полей от 1 до 30, плотность мощности (Ps) от 0,11 до 0,56 Вт/см², плотность энергии (E) от 50 до 600 Дж/см². Визуально непосредственно после сеанса ФДТ отмечалось более выраженное побледнение очага за счет спазма и стаза в сосудах тканей, а через 1–2 сут. в зоне лечения наблюдались гиперемия, отек, болезненность при пальпации. Через 2–3 недели на месте метастатического очага формировался геморра-

гический некроз с последующим формированием плотного струпа. При множественных очагах применяли антибактериальное лечение, при болевом синдроме использовали ненаркотические анальгетики.

Из 535 очагов ПР получена в 33,6% (n=180) наблюдений, ЧР – в 39,4% (n=211), Ст – в 22,6% (n=121), Пр – в 4,4% (n=23). Объективный ответ (ПР+ЧР) получен в 73,0% случаев, лечебный эффект (ПР+ЧР+Ст) – в 95,6%.

ФДТ рака верхней и нижней губы

Исследование по изучению эффективности ФДТ у больных раком верхней и нижней губы проведено в группе из 43 пациентов. У 35 (81,4%) пациентов был диагностирован плоскоклеточный рак нижней губы, у 3 (7,0%) – базальноклеточный рак нижней губы, у 5 (11,6%) – базальноклеточный рак верхней губы.

Во всех наблюдениях диагноз был морфологически верифицирован. Стадия T1N0M0 была у 14 (32,6%) больных, T2N0M0 – у 23 (53,5%), T3N0-1M0 – у 5 (11,6%), T4N1M0 – у 1 (2,3%). Регионарное метастазирование было выявлено у 3 больных, данных за наличие отдаленных метастазов не было.

У 13 (30,2%) из 43 пациентов имелся продолженный рост или рецидив опухоли после лучевой терапии, хирургического иссечения, криодеструкции или комплексного лечения.

При проведении ФДТ в качестве фотосенсибилизаторов были использованы отечественные препараты: фотосенс – у 5 больных, фотолон – у 30, фотодитазин – у 8. Фотосенсибилизаторы вводили внутривенно капельно: фотосенс в дозе 2,0 мг/кг массы тела, фотолон – в дозе 1,2–2,5 мг/кг, фотодитазин – в дозе 0,7–0,8 мг/кг.

Сеанс локального облучения опухоли проводили: через 24 ч после введения фотосенса с использованием лазерного аппарата «ЛД 680-2000» (670 нм), через 2–3 ч после введения фотолона и фотодитазина с использованием лазерных аппаратов «Аткус-2» (662 нм) и «Латус-2» (662 нм) с плотностью мощности 200-400 мВт/см² с помощью гибких моноволоконных торцевых световодов и световодов с линзой.

К опухолям подводилась световая энергия от 300 до 600 Дж/см² в течение одного сеанса облучения с одного или нескольких полей, в зависимости от клинической и морфологической формы, глубины инфильтрации опухоли. У большинства пациентов проводили один сеанс ФДТ, у 5 пациентов было проведено 2 сеанса и у 1 – 3 сеанса с интервалом в 2–6 недель.

В процессе ФДТ больные ощущали жжение, от незначительного до выраженного, и боль различной степени, которые купировали приемом наркотических и ненаркотических анальгетиков, кроме того, некоторым больным назначали иглорефлексотерапию для потенцирования действия анальгетиков.

Впоследствии у всех больных в зоне облучения через 7–10 дней формировался сухой струп, который самостоятельно отторгался через 3–4 недели с наименьшим формированием рубца.

ПР опухолевых очагов после проведения ФДТ была зарегистрирована у 37 из 43 больных (86,0%), ЧР – у 6 (14,0%), отсутствие эффекта не отмечалось.

Более высокий уровень ПР (100%) был получен при лечении базальноклеточного рака, хотя в группе больных плоскоклеточным раком процент ПР также был достаточно высок и составил 82,9%.

При лечении рецидивных опухолей процент ПР составил 69,2%, ЧР – 30,8%, что свидетельствует о достаточно успешном применении метода ФДТ у больных, ранее получавших другие виды лечения по поводу рака губы.

После проведения ФДТ двум больным с наличием регионарных метастазов проводили следующее лечение: лучевая терапия или хирургическое иссечение лимфатических узлов шеи (операция Крайля). Остальным пациентам исследуемой группы дополнительного лечения не проводили, у данных больных в срок наблюдения от 3 мес. до 6 лет не было диагностировано регионарного и отдаленного метастазирования.

После курса ФДТ больные проходили контрольные осмотры через 3, 6, 12 мес. и далее ежегодно. Прослежены 41 из 43 больных со сроками наблюдения от 3 мес. до 6 лет, 2 больных выбыли из-под наблюдения. У 2 пациентов диагностирован продолженный рост плоскоклеточного рака нижней губы через 3 мес. после ФДТ (дальнейшее лечение не было проведено из-за тяжелой сопутствующей патологии), еще у 1 больного был выявлен рецидив базальноклеточного рака верхней губы с распространением на кожу носогубного треугольника через 4,5 года после ФДТ.

В срок наблюдения от 1 года до 6 лет умерло 4 больных: 3 – от сопутствующих заболеваний, 1 – от прогрессирования заболевания, при этом ни в одном случае не было диагностировано местного рецидива.

Таким образом, общая эффективность лечения больных базальноклеточным и плоскоклеточным раком губы составила 100%, включая полную регрессию в 86,0% наблюдений и частичную – в 14,0%. Местные рецидивы после ФДТ выявлены у 3 из 41 пациента (7,3%). Анализ отдаленных результатов выявил прогрессирование заболевания у 1 больного (2,4%) в виде метастазирования в регионарные лимфатические узлы, даже после проведения хирургического иссечения и дистанционной лучевой терапии на лимфатические узлы шеи, но, в то же время, признаков местного рецидива заболевания не было диагностировано.

5-летняя безрецидивная выживаемость после ФДТ базальноклеточного и плоскоклеточного рака губы в исследуемой группе пациентов составила 79,3±11,1%.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день ФДТ – это эффективный органосохраняющий метод лечения злокачественных новообразований кожи и слизистой оболочки, особенно при неблагоприятной локализации новообразования и в тех случаях, когда возможности традиционных методов ограничены. Полная регрессия опухоли может быть достигнута при однократном или поэтапном воздействии без развития побочных эффектов с максимальным сохранением жизнеспособности окружающих здоровых тканей.

Кроме того, ФДТ расширила возможности оказания паллиативной медицинской помощи больным с часто рецидивирующим течением заболевания, так как обладает таким преимуществом, как возможность повторного и многократного проведения без рисков развития местных и системных осложнений.

Риск развития повторного рецидива после проведения ФДТ зависит от размеров новообразования и от наличия или отсутствия предшествующего лече-

ния, т.е. повторные рецидивы чаще развиваются в тех ситуациях, когда размер опухоли более 2,0 см и у тех пациентов, которым ранее проводилось неоднократное лечение.

Технически процедура ФДТ не требует анестезиологического пособия, может применяться у пожилых пациентов и у соматически ослабленных больных. Сеанс ФДТ локализованных форм рака длится не более 2–3 ч, в стационаре больные находятся в течение 7–10 дней, соблюдая непродолжительный, в течение 2–3 сут., световой режим.

Эффективным также является использование ФДТ в сочетании с лучевой терапией и/или химиотерапией. Идут активные разработки внутритканевой ФДТ в сочетании с дистанционным лазерным облучением, брахитерапией. Перспективным является направление по созданию фотосенсибилизаторов поглощающих в инфракрасной области, что позволит, в комбинации с лучевой терапией, лечить глубоко расположенные опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pass H.J. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // J. Nat. Cancer Inst. – 1993. – V. 85. – № 6. – P. 443–456.
2. Kohen E., Santus R., Hirschberg J.G. Photobiology – San Diego, London: Academic Press, 1995. – P. 506.
3. Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours // J. Photochem Photobiol. – 1997. – V. 39. – P. 1–18.
4. Странадко Е.Ф. Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике /Под ред. акад. Скобелкина О.К. – М., 1997. – С. 173–184.
5. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №3. – С. 3–16.
6. Jori G., Tommo L., Reddi E. et al. Preferential delivery of liposome-incorporated porphyrin to neoplastic cells in tumor-bearing rats // Br. J. Cancer. – 1983. – V. 48. – P. 307–309.
7. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №4. – С. 19–23.
8. Henderson B.W., Busch T.M., Vaughan L. et al. Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate // Cancer Res. – 2000. – V. 60 (3), №2. – P. 525–529.
9. Dougherty T.J., Henderson B.W., Schwartz S., Winkelman J.W., Lipson R.L. Historical perspective. Photodynamic therapy. – New York: Marcel Dekker, 1992. – P. 1–15.
10. Ben-Hur E., Orenstein A. The endothelium and red blood cells as potential targets in PDT-induced vascular stasis // Int. J. Rad. Biol. – 1991. – № 60. – P. 293–301.
11. Титова В.А. Роль и место фотодинамической терапии в мульти-модальных программах лечения злокачественных опухолей // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – №1. – С. 3–5.
12. Каплан М.А., Пономарев Г.В., Баум Р.Ф. и др. Изучение специфической фотодинамической активности Фотодитазина при фотодинамической терапии у экспериментальных животных-опухоленосителей // Росс. биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, №4. – С. 23–30.
13. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Влияние фотодинамической терапии с Фотодитазинном на морфофункциональные характеристики саркомы М-1 // Бюлл. экпер. биологии и медицины. – 2004. – №12. – С. 658–664.
14. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Романко Ю.С., Сокол Н.И. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора // Росс. биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 19–23.
15. Экспериментальные аспекты фотодинамической терапии / под ред. А.Ф. Цыба и М.А. Каплана. – Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2010. – 108 с.
16. Каплан М.А., Никитина Р.Г., Романко Ю.С. и др. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных // Лазерная медицина. – 1998. – № 2. – С. 38–42.
17. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Действие фотодинамической терапии с фотодитазинном на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 // Лазерная медицина. – 2005. – Т. 9, №4. – С. 41–47.
18. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую активность фотодинамической терапии с фотодитазинном // Лазерная медицина. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 46–53.
19. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. и др. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотолон плоскоклеточного рака кожи // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, Вып. 2. – С. 25–31.
20. Скугарева О.А., Попучиев В.В., Сухова Т.Е. и др. Фотодинамическая терапия с интерстициальным облучением опухоли // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – №2. – С. 4–6.
21. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 204 с.

PHOTODYNAMIC THERAPY: DEVELOPMENT OF METHODS AND CLINICAL APPLICATIONS IN FSI MRRC MOH

M.A. Kaplan, V.N. Kapinus, E.V. Yaroslavtseva-Isayeva, I.S. Spichenkova, A.M. Shubina, O.V. Borgul, E.V. Goranskaya.

Federal State Institution «Medical Radiological Research Center» Ministry of Healthcare of Russia, Obninsk

This article is dedicated to clinical experience of photodynamic therapy (PDT) in Medical Radiological Research Center. Authors represent the results of treatment in 156 patients with primary untreated tumors of different localizations as follows: basal cell skin cancer (BCSC) in 156 patients, squamous cell carcinoma of the skin (SCCS) in 24 patients, cancer of upper and lower lips in 30 patients. The other group of patients included recurrent and metastatic diseases: recurrent BCSC were in 127 patients, recurrent or continued growth of SCCS – in 27, recurrent or continued growth of lip cancer – in 13, intracutaneous metastases of skin melanoma (62 patients) and breast cancer (46) – in 108. PDT was performed with photosensitizers Photosense (2.0 mg/kg), Photolon (0.9–2.5 mg/kg), and Photoditazine (0.7–0.8 mg/kg). The light irradiation dose was 100–600 J/cm². After PDT of previously untreated BCSC the complete regression (CR) of tumor lesions was in 96.8% of patients, partial regression (PR) – in 3.2% of patients; for PDT of recurrent BCSC in 76.4% and 23.6%, respectively. After PDT treatment in patients with previously untreated SCCS CR of tumor lesions was achieved in 91.7% of patients, PR – in 8.3% of patients. For treatment of relapses in SCCS CR was achieved in 59.3% of cases, PR – in 33.3%, absence of regression was reported in 7.4% of cases. PDT of intracutaneous metastases of skin melanoma and breast cancer provided positive treatment effect (CR + PR + stabilizing) in 95 and 98% of cases, respectively. CR in primary lip cancer after PDT was reported in 86.0% of patients, PR – in 14.0%. For PDT of recurrent lip cancer CR accounted for 69.2%, PR – 30.8%.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, basal cell cancer, squamous cell cancer, Photosense, Photoditazine, Photolon.

Контакты: Капинус В.Н., e-mail: kapinusv@rambler.ru

EVIS EXERA III

идеальная эндоскопическая система

ЛУЧШИЙ ОБЗОР
ЛУЧШАЯ УПРАВЛЯЕМОСТЬ
ЛУЧШАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ



OLYMPUS[®]
Your Vision, Our Future

107023 Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8
телефон: +7 (495) 730-21-57
факс: +7 (495) 663-84-86
www.olympus.com.ru