

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ НИЖНЕЙ ГУБЫ

С.В. Евстифеев, М.Т. Кулаев, О.А. Рыбкина
ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва», г. Саранск

Резюме

Приведены результаты диагностики и лечения 32 больных раком нижней губы методом фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием фотосенсибилизатора фотосенс. У 15 пациентов была диагностирована I ст. заболевания, у 12 – II ст. и у 5 – III ст. Фотосенсибилизатор фотосенс вводили в дозе 0,5 мг/кг массы тела 20 пациентам и в дозе 0,8 мг/кг – 12 пациентам в виде однократной внутривенной инфузии. В процессе лечения проводилась флуоресцентная диагностика (ФД). Средняя мощность диагностического лазерного излучения 2 мВт, плотность энергии на поверхности тканей < 1 Дж/см². Плотность мощности терапевтического лазерного излучения 150–300 мВт/см², световая доза одного сеанса 200–300 Дж/см². Первый сеанс ФДТ проводили через 24 ч после введения препарата, интервал между последующими сеансами составлял 24 ч. Число сеансов варьировалось от 3 до 5. Результаты ФД показали высокую интенсивность флуоресценции фотосенса в центре опухоли – 14,9–150,8 отн. ед. через 24 ч после введения препарата, в здоровой слизистой этот показатель был ниже в 1,71 раза. Из побочных эффектов ФДТ с фотосенсом отмечен болевой синдром, который у всех 10 пациентов купировался с помощью ненаркотических анальгетиков. Признаки фототоксичности наблюдались у 9 больных. Через 2 мес. после проведения ФДТ у 22 (68,7%) пациентов отмечена полная регрессия опухолевого очага, у 8 (25%) больных эффект от лечения оценен как частичный, у 2 (6,3%) больных зафиксирована стабилизация опухолевого процесса.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенс, рак нижней губы.

Введение

Злокачественные опухоли нижней губы становятся все более актуальной проблемой клинической и профилактической медицины, т.к. увеличилось число первично зарегистрированных случаев заболеваемости. В последние годы обозначилась тенденция роста заболеваемости раком нижней губы как у лиц пожилого и старческого возраста, так и у лиц среднего возраста. Несмотря на наружную локализацию опухолей нижней губы, а следовательно, доступность для осмотра, удельный вес запущенных форм злокачественных новообразований нижней губы остается высоким [1]. В лечении злокачественных эпителиальных опухолей нижней губы разработаны и внедрены в практику различные методы лечения (лучевая терапия, лазерная деструкция, электрокоагуляция, криодеструкция, хирургическое лечение, местное применение противоопухолевых препаратов, а также их сочетание), зарекомендовавшие себя как эффективные [2, 3]. Перспективным методом диагностики рака нижней губы, позволяющим объективно определить локализацию и границы распространения опухолевого процесса, является флуоресцентная диагностика (ФД), а эффективным методом лечения злокачественных новообразований нижней губы – фотодинамическая терапия (ФДТ) [4–6].

Цель данной работы заключалась в оценке эффективности флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии у больных раком нижней губы при использовании фотосенсибилизатора фотосенс в дозах 0,5 и 0,8 мг/кг массы тела больного.

Материалы и методы

Работа была выполнена в лаборатории биоспектроскопии, лазерной и фотодинамической терапии кафедры онкологии Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарёва на базе Мордовского республиканского клинического онкологического диспансера. Для проведения ФД и ФДТ использовали комплекс ДТК-3М (ЦЕНИ ИОФ имени А.М. Прохорова РАН, Москва). Фотодинамическую терапию провели 32 больным раком нижней губы. Применяли отечественный фотосенсибилизатор второго поколения фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва) – композиция натриевой соли сульфированного фталоцианина алюминия.

У 15 больных была диагностирована I ст. заболевания, у 12 – II ст. и у 5 – III ст. Средний возраст пациентов составил 67 лет. Перед началом лечения и через 7–10 дней после курса ФДТ больным проводилось комплексное обследование: ЭКГ, консультация терапевта, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. При этом 22 пациента проходили лечение по поводу рецидива рака нижней губы, у остальных больных заболевание было диагностировано впервые. Большинство больных с рецидивными опухолями ранее получали близкофокусную рентгенотерапию. Фотосенсибилизатор фотосенс вводили в виде однократной внутривенной 30-минутной инфузии в разведении 1:4 в 0,9%-ном растворе натрия хлорида в дозе 0,5 мг/кг массы тела 20 больным, в дозе 0,8 мг/кг – 12 пациентам. Всем больным до введения фотосенса и в период до первого сеанса ФДТ проводили ФД. Средняя мощность диагностического лазерного излучения 2 мВт, плотность энергии

локального лазерного облучения на поверхности тканей в процессе одного обследования $< 1 \text{ Дж/см}^2$. Первый сеанс ФДТ проводили через 24 ч после введения препарата, интервал между последующими сеансами составил 24 ч. Плотность мощности лазерного излучения $150\text{--}300 \text{ мВт/см}^2$, световая доза одного сеанса облучения $200\text{--}300 \text{ Дж/см}^2$. Число сеансов варьировало от 3 до 5.

Результаты и обсуждение

Интенсивность флуоресценции в центре опухоли до введения фотосенса (аутофлуоресценция) в среднем составила 14,9 отн. ед., а коэффициент диагностической контрастности (КДК) по отношению к интенсивности флуоресценции в здоровой слизистой – 1,12.

Через 24 ч после введения фотосенса интенсивность флуоресценции фотосенса в центре опухоли регистрировалась на уровне 150,8 отн. ед., коэффициент флуоресцентной контрастности в среднем составлял 1,71. С увеличением дозы вводимого препарата (с 0,5 до 0,8 мг/кг) интенсивность флуоресценции возрастала как в опухолевом очаге, так и в здоровой слизистой, причем в последней в большей степени, поэтому коэффициент флуоресцентной контрастности несколько снижался.

Аллергических реакций, коллаптоидных состояний, повышения температуры тела на введение фотосенса у больных не наблюдалось. При изучении

ЭКГ в динамике (7–10 дней) выраженных изменений не было. Во время сеансов ФДТ у 22 пациентов наблюдался умеренный болевой синдром, у 10 больных – выраженный болевой синдром, который был успешно купирован с помощью ненаркотических анальгетиков.

Изменений в клиническом и биохимическом анализах крови больных до и после ФДТ не зарегистрировано. У большинства пациентов в процессе проведения ФДТ появлялась отечность слизистой в зоне облучения. Признаки кожной фототоксичности наблюдались у 9 больных, из них 5 больных получали фотосенс в дозе 0,8 мг/кг и 4 пациента в дозе 0,5 мг/кг.

Результаты лечения больных раком нижней губы оценивали через 1 и 2 мес. после проведения фотодинамической терапии с препаратом фотосенс.

Через 1 мес. после проведения ФДТ эффект, выражающийся в полной регрессии опухолевого очага, наблюдался у 22 (68,7%) больных, частичной регрессии (уменьшение площади опухолевого очага более чем на 50%) – у 7 (21,9%) пациентов и у 3 больных (9,4%) зафиксирована стабилизация.

Через 2 мес. полный эффект был подтвержден у 22 (68,7%) больных, частичный у 8 пациентов (25%) и у 2 больных (6,3%) отмечена стабилизация. Результаты лечения больных раком нижней губы в зависимости от дозы фотосенса представлены в таблице.

Таблица
 Результаты лечения больных раком нижней губы

Доза фотосенса, мг/кг	Число больных	Результат ФДТ					
		Через 1 мес. после ФДТ			Через 2 мес. после ФДТ		
		Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация
0,8	12	8 (67%)	3 (25%)	1 (8%)	8 (67%)	3 (25%)	1 (8%)
0,5	20	14 (70%)	4 (20%)	2 (10%)	14 (70%)	5 (25%)	1 (5%)
Всего	32	22 (69%)	7 (22%)	3 (14%)	22 (69%)	8 (25%)	2 (6%)

Заключение

Таким образом, флуоресцентная диагностика рака нижней губы с применением отечественного фотосенсибилизатора фотосенс обладает умеренной диагностической ценностью и может быть использована для уточнения распространенности опухолевого процесса. Анализ ближайших результатов лечения больных раком нижней губы методом ФДТ

с препаратом фотосенс (в дозе 0,5 и 0,8 мг/кг) показывает его высокую эффективность. Наиболее оптимальным режимом проведения ФДТ оказался режим при введении фотосенса в дозе 0,5 мг/кг, поскольку при этом вероятность развития кожных фототоксических реакций уменьшается, а результаты лечения не ухудшаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2010 г. // Вестник РОНЦ им. Н.П. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 20. – № 2 (прил. 1). – С. 52–89.
2. Федяев И.М., Байриков И.М., Белова Л.П., Шувалова Т.В. Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области. – М.: Медицинская книга, 2010. – С. 160.
3. Зирияходжаев Д.З., Хабибулаев Ш.З. Хирургическое лечение рака губы и слизистой оболочки полости рта // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Приложение № 2. – С. 77.
4. Странадко Е.Ф., Титова В.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака нижней губы: опыт применения в комбинации с традиционными методами профилактики метастазирования // Лазерная медицина. – 2010. – Т. 10. – № 3. – С. 41–47.
5. Вакуловская Е.Г., Стратонников А.А., Таболинская Т.Д., Кондратьева Т.Т. Фотодинамическая терапия у больных раком слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и нижней губы // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Т. 14. – № 2. – С. 13–17.
6. Полькин В.В., Спиченкова И.С., Каплан М.А. и др. Фотодинамическая терапия в лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и нижней губы // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №1. – С. 11–19.

PHOTODYNAMIC THERAPY AND DIAGNOSIS OF LOWER LIP CANCER WITH PHOTOSENSE

S.V. Evstigneev, M.T. Kulaev, O.A. Rybkina
N.P. Ogarev Medical State University, Saransk

Results of diagnosis and treatment in 32 patients with lower lip cancer using photodynamic therapy (PDT) with photosensitizer Photosense are represented. 15 patients had stage I of disease, in 12 – stage II and in 5 – stage III. Photosensitizer Photosense was administered at dose of 0.5 mg/kg body weight in 20 patients and at dose of 0.8 mg/kg – in 12 patients as single intravenous infusion. During the treatment the fluorescent diagnosis (FD) was performed. The average power of diagnostic laser irradiation was 2 mW, light dose on tissue surface was < 1 J/cm². Power density of therapeutic laser irradiation accounted for 150–300 mW/cm², light dose of one session was 200–300 J/cm². First session of PDT was performed 24 h after drug injection, the interval between following sessions accounted for 24 h. The number of session varied from 3 to 5. The results of FD showed the increase of fluorescent intensity in the center of tumor from 14.9 up to 150.8 r.u. 24 h after drug injection, this parameter in the normal mucosa increased from 13,4 to 88,3 r.u. The side-effects of PDT with Photosense included pain syndrome, which was managed by non-opioid analgesics in all 10 patients. The signs of phototoxicity were observed in 9 patients. Two months after PDT 22 (68.7%) patients had complete regression of tumor lesion, the response in 8 (25%) patients was defined as partial, 2 (6.3%) patients had stabilization of tumor growth.

Keywords: photodynamic therapy, Photosense, lower lip cancer.

Контакты: Евстифеев С.В. E-mail evst-sv@mail.ru

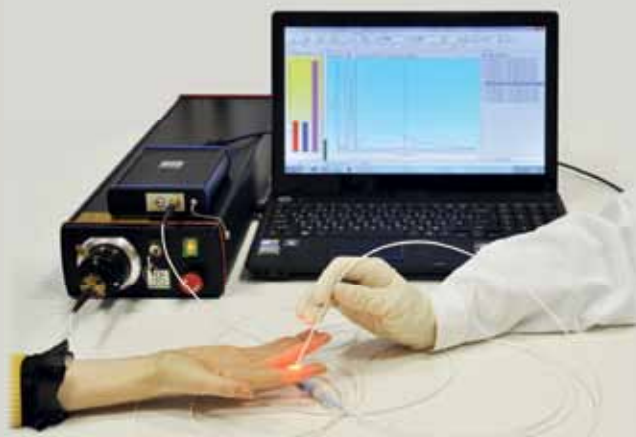
Кабинет для проведения фотодинамической терапии*

ЛЭСА-01-"БИОСПЕК"

Установка для локальной спектроскопии

Установка лазерная электронно-спектральная для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии

- Позволяет локально определять степень накопления фотосенсибилизатора в любых органах пациента, доступных для волоконно-оптического зонда
- Диаметр стандартного зонда 1.8 мм, подходит для эндоскопического и лапароскопического оборудования



Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03784 от 12.12.2008

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00344 от 24.12.2012

ЛФТ-630/675-01-"БИОСПЕК"

Лазерная терапевтическая установка для фотодинамической терапии

Установка лазерная фото динамической терапии

- Длина волны 635, 662, или 675 нм оптимизирована для проведения терапии с использованием применяемых в РФ фотосенсибилизаторов.
- Установка комплектуется набором световодов для различных локализаций.



Регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04649 от 26.03.2009

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00345 от 24.12.2012

Видеоэндоскопические комплексы

Расширяем функциональность ваших видеоэндоскопических систем (эндоскопов, лапароскопов) с помощью адаптации к ним одной или нескольких сертифицированных установок собственного производства для наблюдения и анализа цифрового флуоресцентного изображения. Предлагаем аналогичные варианты дооснащения операционных микроскопов, кольпоскопов, щелевых ламп.

* - Соответствует Стандарту оснащения диагностических отделений онкологического диспансера (онкологической больницы) по Приложению № 12 к Порядку оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 915н от 15 ноября 2012 г. (оснащение других медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, осуществляется с учетом данного стандарта).

ЗАО "БИОСПЕК"
Россия, 119991, Москва,
ул. Вавилова, д. 38, корп. 5



Тел./факс: 8-499-135-1489

E-mail: biospec@nsc.gpi.ru

<http://www.biospec.ru>

ФГУП

«Государственный научный центр «НИОПИК»

Россия, 123995, Москва, ул. Большая Садовая, д. 1, корп. 4.
Отдел маркетинга и продаж: тел. (499) 254-9856; факс (499)254-7040;
e-mail: marketing@niopik.ru; info@niopik.ru

www.niopik.ru



НИОПИК

АЛАСЕНС® ALASENS®



Российский просенсибилизатор для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики, включен в стандарты специализированной медицинской помощи при онкологических заболеваниях

- **Области применения:** урология, пульмонология, гинекология, гастроэнтерология, лор-онкология, нейрохирургия.
- **Разрешено применение** для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии опухолей мочевого пузыря, гортани, трахеи, бронхов, пищеварительного тракта, эндометрия, шейки матки.
- **Разрешено применение** для интраоперационной флуоресцентной диагностики, в том числе при нейрохирургических операциях.

Обеспечивает высокую точность при определении границ поражения, высокую чувствительность и специфичность диагностики.

Препарат имеет низкую кожную фототоксичность.

ФОТОСЕНС® PHOTOSENS®



Российский фотосенсибилизатор второго поколения для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики, препарат включен в стандарты специализированной медицинской помощи при онкологических заболеваниях

- **Области применения:** дерматология, лор-онкология, пульмонология, гинекология, гастроэнтерология.
- **Разрешено применение** для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики опухолей головы и шеи, желудка и пищевода, вульвы, плевры, кожи, метастазов рака молочной железы и меланомы.

Обладает высокой фотодинамической активностью и возможностью терапии с относительно глубоким проникновением лазерного излучения в пораженные ткани.

Обеспечивает возможность одновременного проведения диагностики и терапии, возможность уточнения границ поражения и выявления скрытых очагов.

Применяется для радикальной и паллиативной терапии.