

УДК 616.6

Ягудаев Д.М.¹, Енгай В.А.², Алферов А.С.³, Айвазян Д.Р.³, Пурцхванидзе В.А.⁴**Фотодинамическая терапия как органосохраняющий метод лечения рака полового члена**

Yagudajev D.M., Yengai V.A., Alferov A.S., Aivazjan D.R., Purtzkhvanidze V.A.

Photodynamic therapy as an organ-sparing technique in cancer of the penis¹ ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ,² ГБУЗ ГКБ 51 ДЗМ,³ ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России»,⁴ МЦВТ «Лазервита», г. Москва

В западных странах рак полового члена является редкой патологией с заболеваемостью менее 1,0 на 100 000 мужчин в Европе и США. В России за последние годы рак полового члена не превышает 2% в структуре онкологических заболеваний. В основном данным заболеванием страдают люди старше 75 лет (Давыдов М.И. и др., 2002).

Рак полового члена подразделяют на поверхностные формы (карциномы *in situ*), которые исходят из плоского эпителия и ограничены им и не проникают в подлежащую дерму – поверхностные формы (эритроплазия Кейра, болезнь Боуэна, буеноидный папулез) и все категории Т. Инвазивные формы представлены плоскоклеточным раком, в том числе его высокодифференцированным вариантом – веррукозным, часто описываемым в литературе как гигантская остроконечная кондилома или опухоль Бушке–Левенштейна. Последние две формы являются самостоятельными и более дифференцированными опухолями, чем веррукозная опухоль.

Долгое время ведущим методом лечения РПЧ был оперативный – пенэктомия, которая является калечащей операцией и сильным психотравмирующим фактором для многих пациентов.

Выполнение органосохраняющих операций при раке полового члена сопряжено с более высокой частотой развития местных рецидивов. В связи с этим, постоянно ведется поиск новых методов лечения, способных не только сохранить орган, его функциональные способности, но и свести к минимуму риск рецидивирования опухоли. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия, хорошо зарекомендовавшая себя в лечении злокачественных новообразований других локализаций.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – технология, основанная на химической реакции, катализатором которой является кислород, активированный энергией лазерного излучения и фотосенсибилизатором (Ягудаев Д.М. и соавт., 2006).

За последние десятилетия фотодинамическая терапия занимает все более прочные позиции в лечении больных, страдающих злокачественными новообразованиями и некоторыми неопухолевыми заболеваниями (Dougherty T.J. et al., 1980; Cortese D.A. et al., 1997; Lightdale C.J. et al., 1995).

Механизмы, лежащие в основе ФДТ, чрезвычайно сложны и не до конца изучены. Изучением механизмов фотодинамического повреждения тканей занимаются специалисты в различных областях науки: биологи, физики, химики, патоморфологи и др.

Данные экспериментальных исследований последних лет свидетельствуют о том, что в механизмах избирательного разрушения опухолей при ФДТ важную роль играют четыре основных фактора: 1) повреждение и гибель опухолевых клеток; 2) разрушение микроциркуляторного русла «лож» опухолей; 3) воспалительная реакция и 4) иммунный ответ организма. Однако для полного уничтожения опухолей или для длительного сдерживания их роста требуется сочетание всех этих компонентов.

Условно механизм ФДТ можно разделить на две части – фотодинамическую реакцию, развивающуюся во время лазерного воздействия, и фотодинамический процесс, происходящий в дальнейшем и сопровождающийся цитотоксическим эффектом.

При поглощении кванта света молекула ФС переходит из основного состояния в так называемое возбужденное синглетное состояние. Дезактивация возбужденного синглетного состояния может происходить различными путями. Так, ФС может вернуться в основное состояние путем излучения кванта света (флуоресценция), путем внутренней конверсии с выделением тепла либо перейти в долгоживущее возбужденное триплетное состояние. С этого момента заканчивается световая и начинается темновая фаза развития фотодинамической реакции. Существует два пути развития дальнейших событий. Путь I включает фотохимические реакции, на первичной стадии которых возбужденная молекула ФС реагирует с субстратами окисления. Путь II включает процессы, в которых первичным является взаимодействие возбужденной молекулы ФС с кислородом. Находясь в возбужденном триплетном состоянии, молекула ФС может передать энергию на молекулярный кислород, растворенный в тканях. В результате такого переноса образуется синглетный молекулярный кислород, который является сильным окислителем живых биологических систем. Находясь в возбужденном синглетном состоянии, молекула кислорода вступает в реакции с различными биологическими молекулами, окисляя их с образованием свободных радикалов и перекисей. В результате начинается каскад фотодинамических повреждений, приводящих к гибели клеток. После разрушения опухолевых клеток в результате фотодинамической реакции в тканях происходят все те процессы, которые сопровождают гибель клеток, независимо от причины, к ней приведшей. После передачи энергии возбуждения молекулярному кислороду молекула ФС возвращается в основное стабильное состояние, и весь цикл может быть запущен

заново после поглощения молекулой ФС нового кванта световой энергии. После нескольких циклов ФС может фотодegradировать, т. е. потерять способность запускать фотодинамическую реакцию. Этот эффект называется фотобличинг.

Важную роль в разрушении опухоли в результате ФДТ играет так называемый сосудистый компонент, который осуществляется двумя путями – либо за счет окклюзии сосудов, либо за счет разрушения стенки сосудов, питающих опухоль.

Иммунологические механизмы, возникающие при проведении ФДТ, занимают большое место в понимании ее терапевтического действия. Многие авторы выявили заметное падение гуморального и клеточного опосредованного иммунитета у больных со злокачественными новообразованиями. Повышение гуморального и клеточного иммунитета у онкологических больных было зарегистрировано под влиянием фотодинамической терапии.

Таким образом, проведение фотодинамической терапии невозможно без трех компонентов: фотосенсибилизатора, света (лазерного излучения с длиной волны, способной перевести в активное состояние конкретный фотосенсибилизатор) и кислорода. В нашей работе мы использовали фотосенсибилизатор «Фотодитазин». Исходным сырьем для его производства является микроводоросль – *Spirulina platensis*. Препарат создан на основе производных хлорофилла «А», обладает свойствами и характеристиками, существенно отличающимися от наиболее известных зарубежных и отечественных аналогов. Обладает мощной полосой поглощения в длинноволновой красной области спектра λ_{max} 662 нм, где биоткани обладают большим пропусканием и флюоресценцией в полосе 660–680 нм (по полуширине). «Фотодитазин» прекрасно растворяется в воде, не образуя агрегированных форм, что характерно для производных гематопорфирина. Способность «Фотодитазина» связываться с клеточными мембранами опухолевой ткани обуславливает его высокую фотодинамическую активность. При введении препарата в организм максимум накопления в опухоли наступает через 1,5–2 ч при индексе контрастности по отношению к окружающей нормальной ткани более 10 и практически полном выведении из организма в течение 28 ч.

В настоящее время механизмы, лежащие в основе селективного накопления ФС в опухолях, до конца не ясны. При введении фотосенсибилизатора отмечают его накопление во всех тканях организма, однако большей тропностью отличаются опухолевые ткани. Это связано с наличием в опухолях большего числа рецепторов, чувствительных к низкомолекулярным белкам, более низкой по сравнению с нормальными тканями рН опухоли и особенностями ее стромы, такими как: большой объем интерстициального пространства, повышенная проницаемость сосудов, нарушенный лимфатический дренаж, большое количество вновь синтезированного коллагена, который связывает порфирины и большое количество липидов, имеющих сильное сродство с липофильными красителями. При этом тропность фотосенсибилизаторов к неопластическим тканям возрастает с увеличением степени гидрофобности молекулы ФС. В конечном итоге повышенное накопление фотосенсибилизатора приводит к тому, что клетки опухоли поглощают большее количество световой энергии, чем нормальные ткани. В качестве источника света мы использовали диодный лазер «АТКУС-2» (Россия).

Клиническое наблюдение

В нашу клинику обратился пациент К. 71 года с жалобами на опухолевидное образование полового члена (рис. 1). Из анамнеза известно, что пациент К. перенес в 2013 году радикальную простатэктомию по поводу рака рТ1N0Mo с хорошим результатом (отсутствие рецидива опухоли и дизурии, ПСА – 0,07 нг/мл). Также известно, что в связи с изменениями на крайней плоти в том же году была выполнена циркумцизия. Гистологическое заключение – плоскоклеточный рак полового члена, G1.

Данное образование полового члена нами было расценено как местный рецидив рака (рис. 1). Учитывая отказ пациента от оперативного лечения, нами было предложено органосохраняющее лечение – фотодинамическая терапия. Пациенту был проведен один сеанс ФДТ, при этом удельная мощность составила 0,3 Вт или 300 мВт/см². Удельная доза D (дж/см²) световой энергии для используемого нами препарата составила 300 дж/см² (рис. 2). Фотосенсибилизатор был введен



Рис. 1. Образование полового члена



Рис. 2. Сеанс ФДТ



Рис. 3. Внешний вид образования после ФДТ



Рис. 4. Через 2 недели после ФДТ



Рис. 5. Через 5 недель после ФДТ

в дозе 0,8 мг/кг массы тела. После проведения сеанса внешний вид образования изменился, что связано с запуском фотодинамических механизмов (рис. 3). Через две недели струп отошел, опухоль подверглась полной деструкции, при этом не были повреждены окружающие ткани (рис. 4). Полное заживление дефекта отмечено к пятой неделе (рис. 5). При цитологическом исследовании атипичные клетки не были обнаружены.

Таким образом, использование фотодинамической терапии при неинвазивном раке полового члена позволяет не только избавиться пациента от опухоли, но и сохранить анатомо-функциональную целостность органа.

Поступила в редакцию 06.02.2015 г.

Для контактов: Ягудеев Даниил Мэйрович
E-mail: Y.D.M.21@mail.ru