

Странадко Е.Ф.¹, Малова Т.И.², Волгин В.Н.³, Рябов М.В.¹**Лазерная фотодинамическая терапия – новая медицинская технология
лечения рака кожи «неудобных» критических локализаций**

Stranadko E.Ph., Malova T.I., Volgin V.N., Ryabov M.V.

**Laser photodynamic therapy – a new medical technology
for treating skin cancer at «uncomfortable» critical locations**¹ ФГБУ «ГНЦ ЛМ ФМБА России»;² ООО «БЕТА-ГРАНД»;³ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

В статье обобщен 25-летний опыт применения ФДТ при лечении рака кожи «неудобных» критических локализаций. Представлены методы оптимизации физико-химических параметров ФДТ. Оценены возможности ФДТ в лечении первичного и рецидивного рака кожи в зависимости от локализации процесса. Представлены полученные результаты по критерию клинического излечения и по косметическим результатам. *Ключевые слова:* фотодинамическая терапия, рак кожи.

The article summarizes 25-year experience of photodynamic therapy (PDT) application for the treatment of skin cancer at “uncomfortable” critical locations. Ways for optimizing PDT physical and chemical parameters are presented as well. The authors assess PDT effectiveness for treating primary and recurrent skin cancer depending on the process location. The obtained results are characterized by two parameters: clinical outcome and cosmetic results. *Key words:* photodynamic therapy, skin cancer.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это высокоэффективный, безоперационный, щадящий, органосохраняющий метод лечения рака различных локализаций, как наружных, так и висцеральных (во внутренних органах), а также целого ряда неопухолевых заболеваний. 25-летний опыт клинического применения ФДТ в различных отраслях медицины позволяет нам сформулировать основные положения о механизмах действия, достоинствах и преимуществах ФДТ по сравнению с традиционными методами терапии и сферы современного применения ФДТ.

ФДТ – трехкомпонентный метод лечения, в котором участвуют:

- 1) фотосенсибилизатор, обладающий уникальным свойством селективно накапливаться в тканях с интенсивным метаболизмом, прежде всего в тканях злокачественных опухолей;
- 2) возбуждающий фотосенсибилизатор красный свет с длиной волны, соответствующей длинноволновому пику поглощения фотосенсибилизатора, и
- 3) кислород самих тканей, подвергаемых ФДТ [5, 12].

Накопившийся в опухоли (или других патологических тканях с интенсивным метаболизмом) фотосенсибилизатор активируется путем локального светового воздействия на патологически измененные ткани. Возникающая в присутствии кислорода тканей фотохимическая реакция вызывает генерацию высокоактивного окислителя – синглетного кислорода и других активных форм кислорода, губительно действующих на опухолевые клетки, что приводит к некрозу и резорбции опухоли. Действие активных форм кислорода проявляется путем прямого цитотоксического повреждения раковых клеток или путем деструкции питающих опухоль кровеносных сосудов. По данным экспериментальных исследований, на сосудистый механизм приходится 60% противоопухолевого действия ФДТ, на прямое цитотоксическое

повреждение клеток опухоли – 30% и на иммунные механизмы – 10%.

Фотосенсибилизаторы – это вещества, обладающие тропностью и свойством активно накапливаться тканями с повышенным метаболизмом. Это, прежде всего, ткани злокачественных опухолей. Помимо этого опухоли задерживают фотосенсибилизаторы в течение более длительного времени и в большей концентрации, чем окружающие нормальные ткани. На разнице концентраций фотосенсибилизатора в опухоли и нормальных тканях основана избирательность (селективность) разрушения опухоли при сохранении жизнеспособности нормальных тканей. Это обстоятельство является чрезвычайно важным фактором при проведении ФДТ злокачественных опухолей «неудобных» локализаций. Это же обстоятельство обеспечивает относительно быстрое заживление дефекта тканей после разрушения опухоли и хорошие косметические результаты.

Вторым компонентом ФДТ является свет. Для большинства применяемых фотосенсибилизаторов – это красный свет с длиной волны, соответствующей длинноволновому пику поглощения фотосенсибилизатора: 630 нм – для гематопорфирина и его производных (фотофрин, фотосан, фотогем, НрD); 670 нм – для фотосенса; 690 нм – для производных бензопорфирина; 662 нм – для хлориновых производных: фотодитазин, радахлорин, фотолон, фоскан [1–4, 9, 10, 11]. При этом чем больше длина волны возбуждающего света, тем глубже его проникновение в биологические структуры с адекватной для фотодинамической реакции плотностью мощности и, соответственно, тем более массивные опухоли подвергаются разрушению при ФДТ.

Третьим компонентом ФДТ является кислород тканей злокачественной опухоли, подвергаемой разрушению методом ФДТ. Под действием квантов света молекулы фотосенсибилизатора переходят в возбужденное состояние, при котором они могут передавать полученную

энергию молекулярному кислороду, превращая его в синглетный. Синглетный кислород и другие образующиеся при этом активные формы кислорода являются высокоактивными окислителями, разрушающими опухолевые клетки, внутри которых эти активные формы кислорода и образуются. При этом необходимо помнить, что кислород должен поступать в зону фотодинамического воздействия постоянно. Если вызвать тромбоз питающих опухоль кровеносных сосудов, подводя высокую плотность мощности света, можно создать такую ситуацию, при которой определенные участки опухоли, даже накопившие достаточные для ФДТ концентрации фотосенсибилизатора, не будут разрушены. Часть опухолевых клеток останется жизнеспособной, что приведет к продолженному росту опухоли или рецидиву после казалось бы полной клинической резорбции.

Рационально меняя параметры фотодинамического воздействия (уменьшая дозу фотосенсибилизатора и увеличивая дозу подводимой световой энергии), можно добиться повышения эффективности ФДТ при одновременном снижении частоты и выраженности побочных эффектов. Речь, прежде всего, идет о свойственной многим фотосенсибилизаторам длительной кожной фототоксичности. Помимо этого, уменьшение дозы фотосенсибилизатора снижает стоимость лечения.

Под термином «оптимизация физико-химических параметров ФДТ» мы подразумеваем:

- выбор типа фотосенсибилизатора, от чего зависит длина волны возбуждающего света;
- минимизацию дозы используемого фотосенсибилизатора;
- выбор оптимального лекарственно-светового временного интервала;
- оптимальную плотность мощности возбуждающего света, что определяет интенсивность фотодинамической реакции;
- адекватную плотность подводимой световой энергии, определяющей полноту разрушения опухоли.

Все эти параметры взаимосвязаны и, уменьшая одни из них, необходимо увеличивать другие [1, 3, 8–10]. При этом мы стремимся так менять эти параметры, чтобы сама процедура ФДТ была легкопереносимой для пациента, приемлемой и удобной для врача, высокоэффективной и, как сказано выше, не сопровождалась побочными реакциями и осложнениями.

На сегодняшний день наиболее перспективными являются фотосенсибилизаторы второго поколения – производные хлорина е6. Разработано 3 российских препарата (фотодитазин, фотохлорин, радахлорин). Несколько препаратов производится в Японии (МАСЕ, NPe6), один (фотолон) – в Белоруссии. Довольно широкое клиническое применение в Европе получил фоскан (производное р6, темпорфин). Он имеет европейскую лицензию и применяется во многих европейских странах при различных локализациях злокачественных новообразований. Все эти препараты обладают преимуществами перед фотосенсибилизаторами первого поколения по целому ряду показателей:

- по градиенту контрастности (опухоль/нормальная ткань);

- по квантовому выходу синглетного кислорода;
- по глубине проникновения возбуждающего света в биологические структуры;
- по меньшей длительности периода кожной фототоксичности.

Исследования, проведенные в середине 90-х годов, выявили еще одно достоинство ФДТ, имеющее большое значение для клинической практики. Это селективное разрушение опухоли с сохранением коллагенового каркаса тканей, что обеспечивает оптимальные условия для последующего заживления дефекта не по типу рубцевания, а преимущественно по типу репарации тканей. Именно благодаря этому эффекту при ФДТ достигаются хорошие и отличные косметические результаты.

Задачи исследования: разработать методические подходы к проведению ФДТ опухолей «неудобных» критических локализаций и оценить возможности ФДТ в лечении первичного и рецидивного рака кожи в зависимости от локализации и распространенности процесса.

Материалы и методы

К опухолям «неудобных» критических локализаций рака кожи мы относим такие опухоли, как рак спинки носа, ската, крыльев носа, носовой перегородки, век, углов глаз, периорбитальной области, ушной раковины и наружного слухового прохода.

ФДТ первичного и рецидивного рака кожи «неудобных» критических локализаций с фотодитазинном проведена 255 больным.

Более половины опухолей были рецидивными после хирургического, лучевого и других методов лечения (близкофокусная рентгенотерапия, электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация и пр., включая комбинированные методы лечения).

Средний возраст больных составил 72,5 года, у большинства пациентов имели место сопутствующие заболевания, характерные для данной возрастной группы, ограничивавшие, а иногда исключавшие возможность применения традиционных методов лечения.

Фотодитазин применяли в дозах 0,6–1,5 мг/кг (внутривенно). Средняя, чаще всего применяемая доза составила 0,7 мг/кг.

Использовали полупроводниковые лазеры с выходной мощностью 1–3 Вт и длиной волны 662 нм. Плотность энергии составляла 100–400 Дж/см².

Значительная масса больных поступила с распространенными рецидивами, соответствующими символам Т3-Т4 международной классификации. Так как возможности традиционных методов лечения у этой категории больных были исчерпаны, мы применяли курсы ФДТ с повышенными дозами фотосенсибилизаторов, плотности энергии светового воздействия и различными вариантами подведения света (фракционное поверхностное облучение, интратканевое и интратканевое подведение света).

В процессе динамического наблюдения после ФДТ у больных с появившимися рецидивами размерами до 3–5 мм выполняли лазерную вапоризацию. При больших по размеру и множественных рецидивах проводили повторные курсы ФДТ.

Результаты и обсуждение

Начиная с февраля 1992 года, при проведении ФДТ с отечественным фотосенсибилизатором первого поколения – фотогомом, а позже (с 1994 г.) – с фотосенсибилизатором второго поколения – фотосенсом, для выработки оптимального протокола мы изменяли основные параметры ФДТ (дозу фотосенсибилизатора, длительность лекарственно-светового временного интервала, плотность мощности, плотность световой энергии). При этом добивались оптимального соотношения этих параметров для получения высоких лечебных показателей и минимизации основного нежелательного побочного действия фотосенсибилизаторов – кожной фототоксичности. Наиболее значительных результатов по оптимизации параметров ФДТ при лечении рака кожи «неудобных» локализаций нам удалось добиться при работе с группой отечественных фотосенсибилизаторов хлоринового ряда (фотодитазин, радахлорин) и зарубежных фотосенсибилизаторов (фотолон, фоскан).

Начиная с 1998 года в России наиболее востребованным фотосенсибилизатором стал фотодитазин. Его называют рабочей лошадкой ФДТ рака и многих неопухолевых заболеваний и состояний. С этого времени мы проводим ФДТ преимущественно с фотодитазином.

По имеющимся в специальной литературе данным, эффективные дозы фотосенсибилизаторов хлоринового ряда лежат в пределах 0,15–1,5 мг/кг веса тела. При этом используется красный свет с длиной волны 652–662 нм в диапазоне плотности световой энергии 20–400 Дж/см². С применением таких параметров ФДТ исследователи из различных научных центров добились высоких терапевтических показателей при раке кожи [7, 10–13]. Ранее нами при клинических испытаниях фотодитазина для ФДТ рака кожи терапевтический эффект отмечен у всех больных, при этом полная резорбция опухоли отмечена в 83% случаев и частичная резорбция – в 17% [4, 6]. В настоящее время при использовании оптимизированных параметров ФДТ рака кожи даже «неудобных» локализаций эффективность ФДТ близка к 100%, в том числе полная резорбция опухолей составляет 95–96%.

Использование света и фотосенсибилизаторов, повышающих чувствительность ткани к свету и имеющих максимум длинноволновой полосы поглощения в области «световой прозрачности кожи» (600–900 нм), открывает новые возможности для медицины вообще, и для онкологии в частности. Это обусловлено тем, что солидные опухоли обладают свойством интенсивно накапливать и длительно удерживать некоторые красители с макроциклической химической структурой (порфирины, фталоцианины, хлорины). Избирательность фотодинамического повреждения злокачественных опухолей при незначительном обратимом повреждении окружающих здоровых тканей обеспечивается за счет разности накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и нормальной тканях, а также локальности подведения света. Эффективность фотодинамического повреждения сенсibilизированных раковых клеток определяется внутриклеточной концентрацией сенсibilизатора, его локализацией в клетке и фотохимической активностью (квантовым выходом генерации синглетного кислорода

и свободных радикалов), подводимой световой дозой лазерного облучения и способом его подведения. Для более избирательного поражения опухолевой ткани и сохранения окружающих нормальных тканей используются волоконно-оптические методы доставки лазерного излучения к опухоли. Это, наряду с избирательным накоплением фотосенсибилизатора в опухоли, позволяет создать в зоне облучения достаточно высокую концентрацию синглетного кислорода, вызывающего функциональные и структурные нарушения в опухолевых клетках.

Помимо прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки при ФДТ важную роль в разрушении опухоли играет деструкция опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов с развитием их тромбоза, что приводит к ишемическому и/или геморрагическому некрозу опухоли, а также иммунные цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов.

Достоинства ФДТ особенно проявляются при лечении рака кожи на лице и других открытых участках тела, так как наряду с самым высоким процентом излечений ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения еще и хорошими косметическими результатами, что оказывается бесценным фактором при локализации опухоли на лице, особенно у женщин. По данным разных авторов, от 70 до 85% злокачественных опухолей кожи локализуются на голове, в первую очередь — на коже лица. Большая часть этих опухолей располагаются в так называемых «неудобных» для любого метода лечения критических локализациях.

Основными препятствиями и трудностями при традиционном лечении опухолей критических локализаций являются:

1. Близость органов чувств.
2. Опасность нанесения косметических повреждений.
3. Опасность развития функциональных нарушений.
4. Недостаточность тканей для пластического закрытия дефектов при хирургическом лечении.
5. Опасность возникновения грубых рубцов, постлучевого фиброза.
6. Невозможность повторного применения при неполном ответе опухоли и рецидивах после лучевого лечения.

Одним из наиболее перспективных путей преодоления таких трудностей и явилась фотодинамическая терапия (ФДТ). Эта медицинская технология, открытая более 100 лет назад, возродилась в 80-е годы XX века, благодаря развитию в мире лазерных технологий. И с 1991 года применяется в России.

Имея к настоящему времени опыт лечения методом ФДТ более 1500 больных (6000 опухолевых очагов) со всеми отечественными и рядом зарубежных фотосенсибилизаторов, мы пришли к заключению, что ФДТ злокачественных опухолей является удобным и эффективным методом, обеспечивающим хорошие функциональные и косметические результаты. Фотосенсибилизаторы из группы хлориновых производных знаменуют новый этап развития ФДТ. Использование оптимизированных

протоколов ФДТ злокачественных опухолей с фотодитазинем обеспечивает хорошее соотношение цены и качества лечения.

Выводы

1. Больные раком кожи «неудобных» критических локализаций не являются бесперспективными в отношении возможности проведения ФДТ.

2. ФДТ при раке кожи «неудобных» критических локализаций оказалась эффективным методом лечения и приводила к полному излечению в 95% случаев.

3. В зависимости от локализации и распространенности процесса при проведении ФДТ следует использовать все возможные методы подведения световой энергии.

Литература

1. Волгин В.Н., Странадо Е.Ф. Изучение фармакокинетики фотодитазина при базально-клеточном раке кожи // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15. – № 1. – С. 33–37.
2. Волгин В.Н., Странадо Е.Ф., Садовская М.В., Рябов М.В. Опыт применения фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи различных локализаций с фотосенсибилизатором фотодитазин // Рос. биотер. журнал. – 2009. – № 2. – С. 31–32.
3. Волгин В.Н., Странадо Е.Ф., Соколова Т.В. и др. Оптимизация режимов фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи с фотосенсом // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11. – Вып. 1. – С. 50–54.
4. Соколов В.В., Странадо Е.Ф., Жаркова Н.Н. и др. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных

- локализаций с препаратами фотогем и фотосенс (результаты 3-летних наблюдений) // Вопросы онкологии. – 1995. – Т. 41. – № 2. – С. 134–138.
5. Странадо Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 52–56.
 6. Странадо Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака (пятiletний рубеж) // Лазерная медицина. – 1997. – Т. 1. – Вып. 1. – С. 13–17.
 7. Странадо Е.Ф., Рябов М.В. Двадцатилетний опыт фотодинамической терапии рака кожи // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16. – Вып. 2. – С. 19–25.
 8. Странадо Е.Ф., Рябов М.В. Новая лазерная технология в медицине – фотодинамическая терапия // Анналы хирургии. – 2003. – № 2. – С. 16–20.
 9. Странадо Е.Ф., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом «Фотолон»: опыт применения и оптимизация параметров // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10. – Вып. 2. – С. 4–10.
 10. Betz C.S., Raushning W., Strnadko E.Ph. et al. Optimization of treatment parameters for Foscan-PDT of basal cell carcinomas // Lasers in surgery and medicine. – 2008. – Vol. 40. – P. 300–311.
 11. Betz Ch.S., Raushning W., Strnadko E.Ph. et al. Long-Term Outcomes Following Foscan-PDT of basal cell carcinomas // Lasers in surgery and medicine. – 2012. – Vol. 44. – P. 533–540.
 12. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. et al. Photodynamic therapy // J. Natl. Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90. – P. 889–905.
 13. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer // Lancet Oncol. – 2000. – Vol. 1. – P. 212–219.

Поступила в редакцию 31.10.2016 г.

Контактное лицо: Странадо Евгений Филиппович
E-mail: sepho4@yandex.ru

УДК 616-089.06:615.417

Мустафаев Р.Д., Тихов Г.В.

ВЛОК в послеоперационном лечении перитонита

Mustafayev R.D., Tikhov G.V.

Intravenous laser blood irradiation in the postoperative treatment of patients with peritonitis

ФБГУ «ГНИЦ Лазерной медицины ФМБА России», Москва

Цель работы. Дать оценку применения сеансов ВЛОК длиной волны 405 нм в комплексном послеоперационном лечении больных перитонитом. Клинические исследования проведены у 130 больных перитонитом с явлениями эндотоксикоза различной степени. В работе использован терапевтический лазерный аппарат «Матрикс ВЛОК» с лазерными насадками «КЛ-ВЛОК-405». Применение ВЛОК длиной волны 405 нм в комплексном послеоперационном лечении больных с перитонитом показало, что дополнение послеоперационной комплексной медикаментозной терапии сеансами ВЛОК у больных перитонитом и синдромом эндогенной интоксикации является эффективным методом, позволяющим купировать синдром эндогенной интоксикации и тем самым снизить количество осложнений, летальность и сроки пребывания больных в стационаре. Полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности и целесообразности проведения сеансов ВЛОК на фоне традиционного лечения при всех клинических формах гнойного перитонита, сопровождающегося синдромом эндогенной интоксикации. **Ключевые слова:** перитонит, эндогенная интоксикация, ВЛОК.

Objective. To assess the effectiveness of intravenous laser blood irradiation (ILBI) with wavelength 405 nm in the complex postoperative treatment of patients with peritonitis. **Materials and methods.** 130 patients who were taken into the trial had peritonitis with endotoxemia of various degrees. Laser device «Matrix VLOK» with laser tips «KL-VLOK-405» was used. **Results.** When ILBI sessions with 405 nm laser light were added to the medicamentous therapy of patients with peritonitis and a syndrome of