
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

*Т.Е. Сухова, Т.А. Таранец
МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского,
МРНЦ, г. Обнинск*

Рост заболеваемости злокачественными опухолями кожи, большая частота рецидивов, увеличение числа первично-множественных форм рака кожи являются важнейшими проблемами современной медицины. Они обуславливают важное практическое значение совершенствования методов лечения пациентов с данной патологией.

В структуре онкологической заболеваемости России злокачественные опухоли кожи занимают по частоте второе место, составляя 11-12%. Базально-клеточный рак кожи (БКРК) является наиболее распространенным эпителиальным новообразованием кожи и составляет до 95% от всех злокачественных эпителиальных опухолей кожи [1, 2, 4, 10].

На сегодняшний день в лечении БКРК применяются все существующие методы терапии злокачественных опухолей: лучевая терапия, хирургическое иссечение, криодеструкция и лазерная деструкция, общая и местная химиотерапия, иммунотерапия и комбинированное лечение [3, 7, 9, 15]. Прогноз при ранних стадиях благоприятный: стойкое излечение достигается в 95-97% случаев. При распространенном процессе (3 стадии) излечение достигается в 40-50% наблюдений. Частота рецидивов после различных методов лечения базалиомы составляет, по данным разных авторов, от 1 до 39% и достигает 40-80% [4, 5, 8, 15, 17, 18, 19, 20].

В связи с этим очевидна необходимость разработки и внедрения в медицинскую практику нового эффективного метода лечения, который смог бы поднять медицинскую помощь больным со злокачественными новообразованиями на более высокий уровень. Эту проблему способна выполнить новая медицинская технология – фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ – это фотохимиотерапия, при которой взаимодействие фотосенсибилизатора со светом в присутствии кислорода образует синглетный кислород, очень быстро вступающий в реакции с клеточными структурами, что вызывает повреждение и гибель клеток [11]. ФДТ имеет широкий спектр эффектов, как прямых (на клеточном уровне), так и непрямых, связанных с повреждением сосудов опухоли и иммуномодуляцией. Понимание механизмов ФДТ может позволить сделать ее клиническое применение более эффективным. Потенциально ФДТ может стать в научных исследованиях тем инструментом, который поможет глубже понять механизмы управления жизнью и гибелью клетки. Будущее ФДТ заключается в создании новых эффективных фотосенсибилизаторов.

Уже опубликован ряд работ, посвященных использованию ФДТ для лечения кожных опухолей: БКРК, болезни Боуэна, солнечного кератоза [6, 14, 16]. Таким образом, у ФДТ есть ряд преимуществ перед другими методами лечения новообразований кожи. Поэтому ФДТ по праву становится частью стандартного терапевтического арсенала в дерматологии [6, 12, 13, 14, 16].

Тем не менее, возможности ФДТ были ограничены из-за высокого риска тяжелых форм кожной светочувствительности, развивающейся после назначения фотосенсибилизаторов первого поколения.

Использованные в недавних клинических испытаниях фотосенсибилизаторы хлоринового ряда вызывают кожную фотосенсибилизацию, существенно менее длительную. Они имеют большую длину волны в области пика поглощения, большую избирательность накопления, более глубокое проникновение в ткани, более быстрое выведение из организма.

Эффективность ФДТ в лечении различных типов злокачественных опухолей вызывает большой и постоянно растущий интерес к этому методу. В то же время в отечественной литературе отсутствуют сведения по механизмам действия ФДТ и ограничены возможности проведения экспериментальных исследований для изучения этих механизмов.

На сегодняшний день клиническое применение ФДТ тормозится также недостатком знаний о механизмах необратимой клеточной гибели и отношениях между множеством параметров, определяющих избирательность воздействия. Это делает затруднительной оптимизацию схемы лечения при использовании фотосенсибилизаторов.

Использование ФДТ в лечении злокачественных новообразований кожи является актуальной и недостаточно изученной проблемой. Это служит основанием для проведения исследований, посвященных углубленному экспериментальному обоснованию и клиническому применению ФДТ в лечении злокачественных опухолей кожи.

Целью исследования явилась экспериментально-клиническая разработка новых эффективных методов лечения базально-клеточного рака кожи с использованием ФДТ. Экспериментальная часть работы выполнена на 100 половозрелых самцах белых беспородных крыс, имеющих массу тела 160-180 г.

В качестве объекта исследования использовали быстрорастущую соединительнотканную опухоль – саркому М-1.

Изучение эффективности ФДТ с препаратом «Фотодитазин» проведено по двум экспериментальным протоколам на 6 группах животных. Фотодитазин вводили в начале экспоненциальной стадии роста опухолей из расчета 2,5 мг/кг массы тела. Для светового воздействия использовали медицинский лазерный аппарат «Аткус».

ФДТ проводили через 1,5 часа после введения фотодитазина. Параметры светового воздействия были следующие:

λ – 661 нм;

плотность мощности (P_s) – 0,48 Вт/см²;

Е – 150, 300 и 600 Дж/см²;

диаметр светового пятна – 2,0 см.

При изучении фонового влияния фотодитазина на саркому М-1 было установлено, что дивергенция линий роста по средним значениям в контрольной и опытной группах начинается сразу после введения этого препарата. Анализ кинетики роста новообразований показал, что определяется достоверное снижение прироста опухолей в опытной группе животных, что свидетельствует о кратковременности фонового ингибирующего влияния фотодитазина на рост опухолей.

Согласно полученным данным, максимальный терапевтический эффект по изменению кинетики роста опухолей в экспериментальных условиях достигается при плотности энергии 600 Дж/см² (на 21-е сутки эффект полной резорбции опухолей составил 100%). При такой плотности энергии развиваются очень тяжелые, медленно заживающие повреждения нормальных тканей, окружающих опухоль. Общую гистологию саркомы изучали на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Для иммуноокрашивания пролиферирующих клеток использовали мышинные моноклональные антитела к PCNA. Функциональную активность опухолевых клеток изучали методом избирательной импрегнации ядрышковых организаторов – AgNOR. Изучение характера распределения и подсчет апоптотических клеток в паренхиме опухоли проводили на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином и импрегнированных по методу Мозера.

На основании морфофункционального анализа были изучены механизмы ФДТ с использованием фотосенсибилизатором «Фотодитазин», которые включают в себя:

- разрушение микроциркуляторного русла;
- быстрое ингибирование пролиферативной и функциональной активности опухолевых клеток;
- индукция апоптоза;
- развитие некроза в ранние сроки.

Были установлены тканевые и клеточные мишени фотодитазина:

- стенка кровеносных сосудов;
- плазматическая мембрана опухолевых клеток;
- внутриклеточные структуры и механизмы, ответственные за пролиферацию.

В клиническом исследовании при ФДТ больных БКРК нами применялись лазерные аппараты «Аткус» и «Металаз».

С 2000 г. пролечены методом ФДТ 114 пациентов с солитарными (первичными и рецидивными) и множественными формами базально-клеточного рака кожи. Самую многочисленную группу составили больные с распространенностью опухолевого процесса T₂, распространенный характер поражения кожи (стадия T₃-T₄) имели 18,4% пациентов.

В качестве фотосенсибилизатора использованы препараты «Фотогем» (производное гематопорфирина) с пиком поглощения 630 нм,

«Фотолон» (комплекс хлорина E_6 и его производных с поливинилпирролидоном) – 666 нм и «Фотодитазин» (хлорин E_6) – 661 нм.

Ранее 71 пациент (62,3%) не получал предшествующего лечения, а 43 больных (37,7%) поступили для проведения ФДТ с рецидивами после различных видов лечения.

Мы оценивали результаты ФДТ по степени непосредственной регрессии опухоли и трехлетней безрецидивной выживаемости. Оценка непосредственных результатов ФДТ была выполнена по следующим критериям:

- полная регрессия: отсутствие видимого и пальпируемого очага с подтвержденным (в сомнительных случаях) отсутствием опухолевых клеток цитологическим или гистологическим исследованиями;
- частичная регрессия: уменьшение максимального размера опухолевого узла не менее чем на 50%, или клиническое отсутствие новообразования, при выделении опухолевых клеток в цитологическом или биопсийном материале;
- отсутствие эффекта: уменьшение размера опухоли менее чем на 50%, состояние без изменений и увеличение размеров опухоли.

Показатель непосредственной полной регрессии новообразования после ФДТ с фотогомом при базально-клеточном раке кожи не превышает 59,4%. В то же время непосредственная полная регрессия опухоли после проведения ФДТ с использованием фотолона и фотодитазина оказалось выше: 85,5 и 95,0%.

Результаты проведенных исследований по изучению эффективности ФДТ в лечении базально-клеточного рака кожи показывают высокую результативность этого метода при использовании новых фотосенсибилизаторов хлоринового ряда фотолона и фотодитазина.

Поиск оптимальных условий проведения ФДТ, осуществленный нами по результатам лечения 82 больных базально-клеточным раком кожи, позволил достоверно доказать целесообразность применения ФДТ с предварительным (за 3 часа до сеанса лазерного облучения) внутривенным введением фотолона (из расчета 2,5 мг/кг веса больного) и ФДТ с предварительным (за 1 час до сеанса лазерного облучения) внутривенным введением фотодитазина (из расчета 0,8 мг/кг веса пациента).

Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных после ФДТ с использованием фотогома составила 54,7%, а при ФДТ с использованием фотолона и фотодитазина составила 90,4 и 92,3% соответственно.

Основной побочный эффект при проведении ФДТ – это длительный период кожной фотосенсибилизации. Она обусловлена нахождением фотосенсибилизатора в коже пациента. Здесь требуется строгое соблюдение светового режима, иначе у пациентов могут возникать выраженные реакции в виде гиперемии и отека открытых поверхностей

кожи и слизистых, конъюнктивитов, дерматитов различной степени тяжести.

При проведении ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда отмечено незначительное количество побочных реакций и отсутствие осложнений. Нами разработаны клинические показания для проведения ФДТ больных БКРК:

- распространенность БКРК $T_1 - T_3$ при проведении радикального курса ФДТ;
- рецидивные и остаточные БКРК, устойчивые к традиционным методам лечения;
- обширные новообразования, не подлежащие лучевому и хирургическому лечению;
- изъязвление и признаки кровотечения из опухолей;
- множественная форма БКРК;
- опухоли «неудобных» локализаций;
- высокий риск осложнений лучевого и хирургического лечения;
- отказ пациентов от лучевого и хирургического лечения.

На основании полученных результатов сделаны следующие выводы.

1. Результаты комплексного морфофункционального исследования показали, что фотосенсибилизатор «Фотодитазин» обладает выраженной фотодинамической эффективностью в экспериментах на крысах с имплантированной соединительнотканной опухолью – саркомой М-1.

2. Слабые признаки фотохимического повреждения саркомы М-1 при использовании фотодитазина представляют естественную фототоксичность этого препарата, которая обусловлена взаимодействием обычного света и накопленного в опухоли ФС.

3. Эффект ФДТ с фотодитазинем по ингибированию роста саркомы М-1 и патоморфологическим характеристикам повреждения паренхимы опухолей составляет 100%, включая полную резорбцию опухолей у животных при дозе 600 Дж/см².

4. Установлена положительная нелинейная корреляция между наблюдаемыми противоопухолевыми эффектами и плотностью подведенной световой энергии.

5. Механизмы ФДТ с использованием фотодитазина включают разрушение микроциркуляторного русла, быстрое ингибирование пролиферативной и функциональной активности опухолевых клеток, индукцию апоптоза и развитие некроза в ранние сроки.

6. Установлено, что тканевыми и клеточными мишенями фотодитазина являются стенка сосудов, плазматическая мембрана опухолевых клеток, а также внутриклеточные структуры и механизмы, ответственные за пролиферацию.

7. Клиническими показаниями для проведения ФДТ больных БКРК с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда являются: обширные новообразования, не подлежащие лучевому и хирургическому лечению; рецидивные и остаточные опухоли, устойчивые к традиционным методам лечения; распространенность БКРК $T_1 - T_3$, при

проведении радикального курса ФДТ; изъязвление и признаки кровотечения из опухолей; множественная форма БКРК; опухоли «неудобных» локализаций; высокий риск осложнений лучевого и хирургического лечения; отказ пациентов от лучевого и хирургического лечения.

8. Проведение ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда позволяет снизить количество побочных реакций и избежать осложнений.

9. Непосредственные результаты после ФДТ больных с БКРК с использованием фотосенсибилизатора «Фотогем» по показателю непосредственной полной регрессии опухоли не превышали 59,4%. Отмечен высокий процент непосредственной полной регрессии опухоли после ФДТ с использованием фотолон (85,5%) и фотодитазина (95,0%).

10. ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов «Фотолон» и «Фотодитазин» обеспечивает улучшение отдаленных результатов лечения больных БКРК, повышая при этом безрецидивную трехлетнюю выживаемость до 90,4 и 92,3% соответственно, по сравнению с 54,7% ($p < 0,05$) в группе, в которой при лечении использовали фотогем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беренбейн Б.А., Уджуху В.Ю. // Вестн. дерматол. венерол. – 1976. – № 9. – С. 55-58.
2. Беренбейн Б.А., Малишевская Н.П. // Пролиферативные заболевания кожи / Республиканский сб. науч. трудов. – М., 1991. – С.4-8.
3. Ежова М.Н. // Рос. журн. кож. вен. болезней. – 1998. – № 2. – С. 8-12.
4. Ежова М.Н., Третьякова Е.И. // Рос. журн. кож. вен. болезней. – 1998. – №4. – С. 17-20.
5. Кудрявцева Г.Т., Рожнова Е.А. // II съезд онкологов стран СНГ. – Киев, 2000.
6. Куценко В.В., Гамалея Н.Ф. // Онкология. – 2003. – №1. – С. 69-72.
7. Молочков В.А., Хлебникова А.Н., Третьякова Е.И., Давыдова И.Л. // Рос. журн. кож. вен. болезней. – 1998. – №2. – С.12-15.
8. Морозов А.И., Барканов А.И., Меленчук И.П. // Вопр. онкол. – 1976. – № 8. – С. 66-70.
9. Москалик К.Г., Козлов А.П. // Вопр.онкол. – 1987. – №4. – С.10-19.
10. Пискалова Т.П., Ковалев Ю.Н., Истомина С.М., Шевченко В.Н. // Рос. журн. кож. вен. болезней. – 1998. – № 5. – С. 9-10.
11. Странадо Е.Ф. // Фотодинамическая терапия / III Всерос. симпозиум. – М., 1999. – С. 3-15.
12. Странадо Е.Ф., Мешков В.М., Коробов У.М., Рябов М.В. // Лазерная и фотодинамическая терапия / I Междунар. конф. – Обнинск, 1999. – С. 24-25.
13. Странадо Е.Ф., Рябов М.В., Маркичев М.А., Волкова Н.Н. // Фотодинамическая терапия / III Всерос. симпозиум. – М., 1999. – С. 72-82.
14. Странадо Е.Ф., Скобелкин О.А., Ворожцов Г.Н. и др. // Рос. онкол. журн. – 1998. – № 4. – С. 13-18.
15. Сухова Т. Е. Особенности клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка метода фотодинамической терапии базалиомы на основе отечественного фотосенсибилизатора фотосенса / Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2001.
16. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Молочков В.А. и др. // Рос. журн. кож. вен. болезней. – 2000. – №4. – С. 4-12.
17. Silverman M.K. Kohf A.W. Grin C.M. et al. // J. Dermatol. Surg. Oncol. – 1991. – V.17. – P. 713-718.

-
18. Silverman M.K., Kohf A.W., Grin C.M. et al. // J. Dermatol. Surg. Oncol. – 1991. – V. 17. – P. 720-726.
 19. Silverman M.K., Kohf A.W., Grin C.M., et al. // J. Dermatol. Surg. Oncol. 1992. – V. 18. – P. 471-476.
 20. Silverman M.K., Kohf A.W., Grin C.M. et al. // J. Dermatol. Surg. Oncol. – 1992. – V. 18. – P. 549-554.

ИСТИННАЯ ПУЗЫРЧАТКА И БУЛЛЕЗНЫЙ ПЕМФИГОИД КАК ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Н.П. Теплюк

ММА им. И.М.Сеченова

В современной литературе не предложено единой классификации поражения кожи и слизистых оболочек при злокачественных новообразованиях внутренних органов.

Т. Фицпатрик и соавт. [4] выделяют три группы заболеваний кожи при онкологических опухолях висцеральных органов:

- наследственные синдромы, при которых злокачественная опухоль сочетается с поражением кожи и слизистых;
- паранеопластические дерматозы, развивающиеся под влиянием опухолей, которые изменяют метаболизм тканей, влияют на иммунитет и регуляторные системы организма;
- прорастание и метастазирование злокачественных опухолей в кожу и слизистые.

В группу паранеопластических дерматозов авторы включают только паранеопластическую пузырчатку (ПНП), не упоминая о буллезном пемфигоиде Левера. Е. Cozzani и соавт. [9] подтверждают это мнение. Проведя анализ 32 историй болезни, они обнаружили онкологические заболевания у 6 пациентов. Однако буллезный пемфигоид может выступать и как паранеопластический процесс [1, 3]. Р. Iranzo и соавт. [10] считают вопрос о паранеопластической природе буллезного пемфигоида дискуссионным.

В 1964 г. Н.С. Потекаев и соавт. [2] впервые высказали предположение о патогенетической связи истинной пузырчатки со злокачественными новообразованиями. Ученые посвятили свое клиническое исследование сочетанию злокачественных новообразований с везикуло-буллезными дерматозами – такими, как листовидная пузырчатка, вульгарная пузырчатка, герпетиформный дерматит Дюринга.

Сочетания истинной пузырчатки и буллезного пемфигоида с различными злокачественными образованиями обычно наблюдаются у пожилых людей [5, 10].

Кожные проявления истинной пузырчатки или буллезного пемфигоида могут возникать раньше симптомов злокачественных опухолей, одновременно с ними, а также появляться в послеоперационный период в качестве постнеопластического синдрома. ПНП и буллезный пемфигоид наблюдаются при различных злокачественных новообразова-