

УДК 616.317-006.61-073.524:615.831

*В.Н. Капинус, М.А. Каплан, И.С. Спиченкова, Е.В. Ярославцева-Исаева, А.М. Шубина***ФДТ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО
И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ВЕРХНЕЙ И НИЖНЕЙ ГУБЫ***Медицинский радиологический научный центр, Обнинск***Контактная информация***Капинус Виктория Николаевна, канд. мед. наук***Адрес:** 249036, Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4; тел. +7(4843)99-30-26**e-mail:** kapinuv@rambler.ru

Статья поступила 14.12.2010., подписана в печать 05.05.2011.

Резюме

Работа посвящена клиническому исследованию эффективности фотодинамической терапии с фотосенсибилизаторами 2 поколения (Фотосенс, Фотолон, Фотодитазин) у 43 больных базально-клеточным и плоскоклеточным раком верхней и нижней губы. Общая эффективность лечения больных базально-клеточным и плоскоклеточным раком губы составила 100 %, включая полную регрессию 86,0 % и частичную – 14,0 %. При лечении рецидивных опухолей процент полных регрессий составил 69,2, частичных – 30,8 %. Местные рецидивы после ФДТ выявлены у 3 (7,3 %) пациентов из 41. Анализ отдаленных результатов выявил прогрессирование заболевания у 1 больного (2,4 %). 5-летняя безрецидивная выживаемость при фотодинамической терапии базально-клеточного и плоскоклеточного рака губы в исследуемой группе пациентов составила 79,3±11,1 %.

Ключевые слова: рак губы, флюоресцентная диагностика, Фотосенс, Фотолон, Фотодитазин.*V.N. Kapinus, M.A. Kaplan, I.S. Spichenkova, E.V. Yaroslavtseva-Isaeva, A.M. Shubina***PHOTODYNAMIC THERAPY OF BASAL CELL
AND SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE UPPER AND LOWER LIP***Medical Radiological Research Center, Obninsk***Abstract**

This work is dedicated to the clinical investigation and photodynamic therapy (PDT) with photosensitizers (Photosens, Photolon, Photoditazin) with 43 patients basal cell and squamous cell carcinoma of the upper and lower lips. Complete tumor regression is registered in 37 of 43 cases (86,0 %), a partial regression – in 6 (14,0 %) cases, an absence of the effect was not registered. Next we examined the effect of PDT on recurrent carcinoma. Here we show that complete response was observed in 69,2 % of patients, partial response – in 30,8 % of patients. During the follow-up period from 6 months till 6 years recurrence of the disease was observed in 3 (7,3 %) patients and progression of disease in 1 patient. Based on the data obtained, we conclude that the 5-years recurrence-free survival rate after PDT of a upper and lower lip carcinoma was 79,3±11,1 % in investigated group of patients.

Key words: carcinoma of lip, fluorescence diagnostics, Photosens, Photolon, Photoditazin.**Введение**

Рак губы – злокачественная опухоль из многослойного плоского эпителия красной каймы нижней или верхней губы. Кожа и слизистая оболочка поражаются опухолевым процессом вторично. Рак верхней губы по отношению к раку нижней губы составляет 2–5 % и наблюдается чаще у женщин.

В структуре заболеваемости по отношению ко всем злокачественным новообразованиям рак губы составляет 1,8 % (15 ранговое место) у мужчин и 0,53 % (20 ранговое место) у женщин России [7]. Для рака губы характерно лимфогенное метастазирование: подбородочные, подчелюстные, лицевые, околоушные, глубокие шейные – верхние и средние яремные лимфатические узлы. Метастазирование при раке нижней губы отмечено в 2–6 % при I стадии, в 15–20 % – при II стадии, в 35 % – при III стадии и в 70 % – при IV стадии. Отдаленные метастазы рака нижней губы наблюдаются редко (2 %), в основном – в легкие [5].

Традиционные методы лечения рака нижней губы достаточно эффективны: 5-летняя выживаемость достигает 92–99 %, а 5-летняя выживаемость без рецидива – 83 % [8; 9; 11; 12]. Однако существуют определенные проблемы и недостатки используемых

стандартных методов: сложность выполнения оперативных вмешательств, продолжительность лучевого лечения, возможность развития осложнений.

Новейшим органосохраняющим методом лечения опухолей, и в частности рака губы, является ФДТ. При ФДТ происходит селективное разрушение злокачественных новообразований благодаря избирательному накоплению предварительно введенного ФС и локальному воздействию лазерного облучения определенной длины волны [10]. Глубина повреждения тканей при ФДТ с использованием ФС первого поколения (производные геметапорфирина) составляет 1,0 см, а при применении ФС второго поколения (фталоцианины, хлорины) достигает 1,5–2,0 см, что является адекватным при лечении новообразований губы с учетом ее анатомо-физиологического строения. Более того, при ФДТ отсутствует системная токсичность и лучевая нагрузка, поэтому ФДТ может применяться не только для лечения первичных опухолей, но и для лечения рецидивов и остаточных опухолей после ЛТ, когда резерв последней исчерпан. Хорошая переносимость ФДТ позволяет использовать данный метод лечения у пожилых пациентов и у больных с тяжелой сопутствующей патологией, у которых применение традиционного лечения сопровождается ВР осложнений.

Первоначально в качестве ФС при проведении ФДТ использовались препараты Фотогем (производное гематопорфирина IX) и Фотосенс (сульфированный фталоцианин алюминия). При проведении ФДТ они показали достаточно высокую терапевтическую активность, но в то же время обладали рядом побочных действий (в частности – длительный период кожной фототоксичности).

В последние годы хлорины и хлориноподобные соединения стали активно использоваться в качестве фотосенсибилизаторов. 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, по сравнению с порфиринами, что в определенной степени увеличивает глубину проникновения света в ткани.

Проведено обширное экспериментальное изучение основных механизмов и закономерностей фотохимической реакции при ФДТ с производными хлоринового ряда и, в частности, с ФС Фотодитазин, на клеточном и тканевом уровнях [4; 6].

Задачами настоящего исследования были оценка эффективности фотодинамической терапии у больных базально-клеточным и плоскоклеточным раком губы с использованием фотосенсибилизаторов Фотосенс, Фотолон и Фотодитазин.

Материалы и методы

Исследование по изучению эффективности фотодинамической терапии у больных раком верхней и нижней губы проведено в группе из 43 пациентов, находившихся на лечении в отделе лазерной и фотодинамической терапии МРНЦ (г. Обнинск, Калужская область).

В число больных вошли 34 (79,1 %) мужчины и 9 (20,9 %) женщин в возрасте от 40 до 82 лет. Средний возраст больных составил $65,2 \pm 1,8$ лет.

У 35 (81,4 %) пациентов был диагностирован плоскоклеточный рак нижней губы, у 3 (7,0 %) – базально-клеточный рак нижней губы и у 5 (11,6 %) – базально-клеточный рак верхней губы.

Все диагнозы имели морфологическую верификацию и по распространенности соответствовали $T_{1-4}N_0M_0$, из них T_1 – у 14 (32,6 %), T_2 – у 23 (53,5 %), T_3 – у 5 (11,6 %), T_4 – у 1 (2,3 %) человека. Регионарное метастазирование было выявлено в 3 случаях, отдаленное у пациентов исследуемой группы диагностировано не было.

Кроме того, 13 (30,2 %) пациентов были ранее лечены, т.е. имели место неполный регресс опухоли или ее рецидив 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 и Фотодитазин – у 8 пациентов. Фотосенсибилизаторы вводили внутривенно капельно, Фотосенс в дозе 2,0 мг/кг веса, Фотолон – 1,2–2,5 мг/кг веса и Фотодитазин – 0,7–0,8 мг/кг веса.

Флюоресцентную спектроскопию проводили на специальном техническом комплексе «Lesa-6» (производитель фирма «Biospres», Москва). В качестве источника излучения, возбуждающего флюоресценцию фотосенсибилизатора в биологических тканях, использовалось излучение He-Ne лазера (633 нм). Полученные путем точечных измерений спектры тканей центра и периферии опухоли, а также визуально здоровой кожи анализировали по форме, ве-

личине и амплитуде сигнала. Определяли площадь интенсивности флюоресценции (S_2) и площадь отраженного от тканей лазерного излучения (S_1), а также их отношение (S_2/S_1), называемое индексом контрастности, по которому оценивали уровень флюоресценции различных участков кожи (центр и периферия опухоли, здоровые ткани), что позволяло определять накопление фотосенсибилизатора в тканях и распространение опухолевого процесса.

Кроме того, всем пациентам после введения ФС проводили визуализацию и мониторинг всей области поражения с использованием матричного светодиодного облучателя (длина волны 665 нм, мощность излучения 40 мВт/см²) с встроенной специальной высокочувствительной видеокамерой – «Камин-видео-3» («Biospres», Москва). Контроль изображения и границ опухолевого процесса осуществляли в флюоресцентном и рассеянном свете в технике сканирования, в том числе и поиск новых областей с сильной флюоресценцией.

Сеанс локального облучения опухоли проводили через 24 ч после введения Фотосенса на лазерном аппарате «ЛД 680-2000» (670 нм), через 2–3 ч после введения Фотолона и Фотодитазина на лазерных аппаратах «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 опухолевого процесса. Большинству пациентов проводили один сеанс ФДТ для достижения полной регрессии опухоли, но 5 пациентам было проведено 2, а одному – 3 сеанса с интервалом 2–6 нед.

Непосредственные результаты лечения больных раком губы оценивались через 2 мес. после окончания лечения по критериям ВОЗ:

1. Полная регрессия – полное исчезновение всех проявлений болезни, установленное как визуально, так и пальпаторно и подтвержденное негативными результатами морфологических исследований в течение 1–2 мес. после лечения.
2. Частичная регрессия – уменьшение размеров опухоли на 50 % и более, а также когда при внешнем полном отсутствии опухоли при морфологическом исследовании выявились опухолевые клетки.
3. Уменьшение опухоли меньше, чем на 50 % или отсутствие изменения размеров опухоли расценивалось как отсутствие эффекта БЭ.

Отдаленные результаты лечения больных раком губы методом ФДТ были оценены методом динамического анализа на основании построения таблиц дожития [1; 3].

Результаты и обсуждение

При проведении спектро-флюоресцентной диагностики у пациентов в исследуемой группе была отмечена флюоресценция всех клинически определяемых опухолевых очагов с пиком на длине волны 670 нм после введения ФС Фотосенс и на длине волны 662 нм после введения ФС хлоринового ряда. В ходе исследования было установлено, что после введения фотосенсибилизаторов индекс контрастности «опухоль(центр)/здоровая ткань» варьировал в пределах 2:1 – 4:1.

При проведении визуализации области поражения после введения фотосенсибилизатора опухолевая ткань на экране выглядела, как ярко светящийся очаг на темном фоне здоровых тканей. После сеанса ФДТ зона облучения, соответствующая опухоли, визуализировалась как более темное пятно на фоне здоровых тканей.

Таким образом, визуализация уровня флюоресценции предоставляет возможность для определения границ, пораженных опухолевым процессом, благодаря тому, что накопление фотосенсибилизатора в тканях злокачественных новообразований выше, чем в здоровых тканях.

В процессе фотодинамической терапии больные ощущали жжение от незначительного до выраженного и боль различной степени, которые купировались приемом ненаркотических анальгетиков и наркотических.

Кроме того, у некоторых больных использовалась иглорефлексотерапия для потенцирования действия анальгетиков.

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

Непосредственные результаты

Полная регрессия опухолевых очагов после проведения ФДТ с фотосенсибилизаторами Фотосенс, Фотодитазин, Фотолон была зарегистрирована у 37 из 43 больных (86,0 %), частичная регрессия – у 6 (14,0 %) пациентов, отсутствие эффекта не отмечалось. Более высокий уровень ПР (100,0 %) был получен при лечении базально-клеточного рака, хотя в группе больных плоскоклеточным раком процент полных регрессий также достаточно высок и составил 82,9 %. При лечении рецидивных опухолей процент ПР составил 69,2 %, частичных – 30,8 %, что свидетельствует о достаточно успешном применении метода ФДТ у больных, ранее получавших другие виды лечения по поводу рака губы. Данные об эффективности ФДТ рака губы приведены в табл.

Таблица 1

Данные об эффективности ФДТ рака губы

Характеристика опухолевого процесса на губе	п больных	Эффективность лечения		
		ПР	ЧР	БЭ
Всего больных	43	37 (86,0 %)	6 (14,0 %)	0
Давность опухолевого процесса				
Первичный рак губы	30	28 (93,3 %)	2 (6,7 %)	0
Рецидивный рак губы	13	9 (69,2 %)	4 (30,8 %)	0
Тип опухоли				
Базально-клеточный рак	8	8 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0
Плоскоклеточный рак	35	29 (82,9 %)	6 (17,1 %)	0

После проведения ФДТ двум больным по поводу регионарного метастазирования проводилось лечение: лучевая терапия или хирургическое иссечение лимфатических узлов шеи (операция Крайля). Остальным пациентам исследуемой группы дополнительное лечение не проводилось, и на сроках наблюдения от 3 мес. до 6 лет не было диагностировано регионарное и отдаленное метастазирование.

Отдаленные результаты

После курса ФДТ наблюдение за больными проводилось через 3; 6; 12 мес. и далее ежегодно. У 41 больного сроки наблюдения составили от 3 мес. до 6 лет, о 2 нет сведений. За наблюдаемый период у 2 пациентов диагностирован рецидив плоскоклеточного рака нижней губы через 3 мес. (дальнейшее лечение не было проведено из-за тяжелой сопутствующей патологии), еще у 1 больного – через 4,5 года был выявлен рецидив базально-клеточного рака верхней губы с распространением на кожу носогубного треугольника. На сроке наблюдения от 1 года до 6 лет умерло 4 больных, 3 – от сопутствующих заболеваний, 1 пациент – от прогрессирования заболевания, но при этом ни в одном случае не был отмечен местный рецидив рака губы.

Таким образом, общая эффективность лечения больных базально-клеточным и плоскоклеточным раком губы составила 100 %, включая полную регрессию в 86,0 и частичную – в 14,0 % случаев. Местные рецидивы после ФДТ выявлены у 3 (7,3 %) пациентов из 41. 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 тоже время признаков местного рецидива заболевания не было диагностировано.

У большинства пациентов в исследуемой группе проводилось лечение методом ФДТ только первичного очага с полным эффектом без последующего лечебного воздействия на зоны регионарного метастазирования, т.к. при комплексном обследовании не были выявлены метастазы в лимфоколлекторы и внутренние органы.

Таким образом, эффективное лечение первичного очага методом ФДТ возможно в самостоятельном варианте, т.к. при динамическом наблюдении отдаленное метастазирование не выявляется.

Следует отметить, что проведение ФДТ не сопровождалось развитием осложнений как при проведении одного сеанса, так и при повторных процедурах, которые были необходимы для поэтапного разрушения больших опухолевых образований. 5-летняя БРВ при ФДТ базально-клеточного и плоскоклеточного рака губы в исследуемой группе пациентов составила $79,3 \pm 11,1$ %.

Заключение

При проведении спектро-флюоресцентной диагностики у пациентов в исследуемой группе визуализация уровня флюоресценции предоставляет возможность для определения границ, пораженных опухолевым процессом, благодаря тому, что накопление фотосенсибилизатора в тканях злокачественных новообразований выше, чем в здоровых тканях.

Применение ФДТ с фотосенсибилизаторами Фотосенс, Фотолон, Фотодитазин позволяет эффективно лечить как первичный, так и рецидивный рак верхней и нижней губы в самостоятельном варианте, полная резорбция опухоли может быть достигнута при однократном воздействии; но возможны повторные сеансы для поэтапного разрушения опухоли без развития побочных эффектов.

Технически процедура ФДТ выполнима достаточно просто, не требует анестезиологического пособия, может применяться у пожилых пациентов и у соматически ослабленных больных.

Лечение непродолжительное: сеанс ФДТ длится около 2 часов, в стационаре больные находятся в течение 7–10 дней, возможно и амбулаторное проведение ФДТ.

После лечения пациенты могут самостоятельно делать перевязки с учетом рекомендаций врача. До полной эпителизации тканей ведется амбулаторное наблюдение.

Анализ косметических и органосохраняющих результатов (последствий) лечения опухолей губы методом ФДТ показал, что после проведенного лечения у всех больных формировались неглубокие рубцы, имеющие меньшие размеры, чем первоначальная опухоль, которые практически не деформировали окружающие ткани, речь и функции губ не были изменены. Таким образом, на сегодняшний день фотодинамическая терапия с современными фотосенсибилизаторами расширила возможности оказания эффективной медицинской помощи больным раком верхней и нижней губы.

Литература

1. Березкин Д.П. Метод расчета показателей наблюдаемой и скорректированной выживаемости онкологических больных // Вопросы онкологии. – 1982. – Т. 28, № 11. – С. 12–9.
2. Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Васильев Д.В., Стуков А.Н. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 67–71.
3. Двойрин В.В. Статистическая оценка эффекта лечения онкологических больных // Вопросы онкологии. – 1982. – Т. 28, № 12. – С. 29–37.
4. Каплан М.А., Пономарев Г.В., Баум Р.Ф. и др. Изучение специфической фотодинамической активности Фотодитазина при фотодинамической терапии у экспериментальных животных-опухоленосителей // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 23–30.
5. Любаев В.Л., Таболинская Т.Д. Злокачественные новообразования головы и шеи. – Основные средства и методы диагностики и лечения злокачественных новообразований. – М.: ООО «РЛС-2004», 2004. – С. 140–2.
6. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Влияние фотодинамической терапии с Фотодитазинном на морфофункциональные характеристики саркомы М-1 // Бюлл. эксп. биологии и медицины. – 2004. – № 12. – С. 658–64.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2003г. (заболеваемость и смертность). – М.: Антид, 2005.
8. Gooris P.J.J., Maat B., Vermey A. et al. Radiotherapy for cancer of the lip. A long-term evaluation of 85 treated cases // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Endodontology. – 1998. – 86(3). – P. 325–33.
9. McGregor G.I., Davis N.L., Hay J.H. Impact of cervical lymph node metastases from squamous cell cancer of the lip // The Amer. J. of Surg. – 1992. – 163(5). – P. 469–71.
10. Pass H.J. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // J. Nat. Cancer Inst. – 1993. – 85(6). – P. 443–56.
11. Squamous cell cancer of the lip: analysis of the Princess Margaret Hospital experience // Radiotherapy and Oncology. – 1993. – 28(2). – P. 142–7.
12. Zitsch R.P., Lee B.W., Smith R.B. Cervical lymph node metastases from squamous cell cancer of the lip // Head Neck. – 21(5) – P. 447–53.

НАУЧНЫЕ ЖУРНАЛЫ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА РАМН

