

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ РАКА НИЖНЕЙ ГУБЫ ПО ДАННЫМ ЛАБОРАТОРИИ ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ КАФЕДРЫ ОНКОЛОГИИ

О. А. Рыбкина, М. Т. Кулаев, С. В. Евстифеев

Проведена оценка эффективности флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии у больных раком нижней губы с применением нового отечественного фотосенсибилизатора второго поколения «Фотосенс» при его введении в различных дозовых режимах (0,5 и 0,8 мг/кг), что является актуальной проблемой ввиду трудности объективной диагностики и лечения заболевания. Данный метод малоинвазивен, практически не вызывает болевых ощущений у пациентов, достаточно прост в применении, экономически выгоден. В работе впервые показано, что через 1 и 2 месяца после проведения фотодинамической терапии интенсивность флуоресценции в полностью регрессированных опухолевых очагах рака нижней губы практически не отличается от фоновой в здоровой слизистой оболочке, в то время как в опухолевых очагах без признаков полной регрессии она превосходит ее в 1,6 раза, что позволяет считать флуоресцентную контрастность критерием эффективности проведенного лечения. Кроме того, было отмечено, что эффективность фотодинамической терапии у больных раком нижней губы не уменьшается при снижении дозы фотосенсибилизатора «Фотосенс» с 0,8 до 0,5 мг/кг.

Введение. Злокачественная патология нижней губы в настоящее время становится все более актуальной проблемой клинической и профилактической медицины в связи с реально существующим и прогнозируемым ростом первично регистрируемой заболеваемости. В последние годы обозначилась тенденция роста заболеваемости раком нижней губы лиц как пожилого и старческого, так и среднего возраста. Несмотря на наружную локализацию опухолей, а следовательно, их доступность для осмотра, удельный вес запущенных форм злокачественных новообразований нижней губы остается высоким [1].

В лечении злокачественных эпителиальных опухолей нижней губы на сегодняшний день разработано и внедрено в практику множество различных методов (лучевая терапия, лазерная деструкция, электрокоагуляция, криодеструкция, хирургическое лечение, местное применение противоопухолевых препаратов, а также их сочетание в комплексе). Все они зарекомендовали себя как эффективные [2].

Перспективным методом диагностики рака нижней губы, позволяющим объективно определить локализацию и границы распространения опухолевого процесса, является флуоресцентная диагностика (ФД), а доста-

точно эффективным методом лечения — фотодинамическая терапия (ФДТ) [3; 4].

Материал и методы исследования. Работа была выполнена в лаборатории биоспектроскопии, лазерной и фотодинамической терапии кафедры онкологии Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева на базе Мордовского республиканского клинического онкологического диспансера.

При выполнении работы использовалась лазерная электронно-спектральная установка для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии ЛЭСА-01-«Биоспек» (длина волны 500—800 нм, мощность выходного излучения 2 мВт) и лазерная установка для фотодинамической терапии ЛД 680—2000 на основе полупроводникового лазерного диода (длина волны 670—690 нм, мощность выходного излучения до 2 Вт) с оптическим адаптером в красном спектральном диапазоне (600—800 нм).

Свет от диагностического лазера фокусировался на входной конец Y-образного волоконно-оптического многоканального катетера-зонда типа «FOC-R-1/6 (180)-3,5m-SMA», и по нему лазерное излучение доставлялось к исследуемому объекту. Флуоресцентный и рассеянный свет поступали в при-

© Рыбкина О. А., Кулаев М. Т., Евстифеев С. В., 2013

емные волокна (окружающие волокно для доставки света на выходном конце катетера), которые были соединены с оригинальным отечественным лазерным спектральным анализатором для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля за ФДТ (универсальный многоканальный миниатюрный спектрометр «BIOSPEC», ЦЕНИ ИОФ имени А. М. Прохорова РАН, Москва). Спектрометр смонтирован на плате (станция расширения), встроенной в компьютер. Приемный сигнал оцифровывался, передавался в память компьютера и визуализировался на дисплее в реальном масштабе времени в виде двумерных графиков (in real time). При проведении флуоресцентной диагностики использовались специальные программы в среде WINDOWS «LESA SPECTRA 6,0» и «LESA SPECTRA 7,0».

Для проведения ФДТ использовался торцевой волоконный облучатель (модель TC-C5-5m-SMA, кварц-полимер). ФДТ была проведена 32 больным раком нижней губы с использованием отечественного фотосенсибилизатора второго поколения «Фотосенс» — композиции натриевой соли сульфированного фталоцианина алюминия. Препарат производится в ФГУП «ГНЦ РФ НИОПИК» (Москва).

У 15 больных была диагностирована I стадия заболевания, у 12 — II и у 5 — III стадия. Средний возраст пациентов составил 67,2 года. У всех больных диагноз был верифицирован морфологически. При этом 22 больных взяты на лечение в связи с рецидивом заболевания, остальные были первичными. Большинство больных с рецидивом рака нижней губы получали ранее близкофокусную рентгенотерапию в СОД 57–60 Гр.

Больные подробно информировались относительно способа введения фотосенсибилизатора «Фотосенс», профилактических мер по предотвращению побочных реакций, связанных с длительной кожной фототоксичностью препарата (соблюдение светового режима, применение антиоксидантных мазей и растворов), а также действий по регистрации эффективности и переносимости лечения.

Согласие больных на проведение ФДТ подтверждалось письменно (информированное согласие).

Перед началом лечения и через 7–10 дней после окончания ФДТ больным проводилось комплексное обследование, включающее: ЭКГ, консультацию терапевта, клинические и биохимические анализы крови, общий анализ мочи.

Фотосенсибилизатор «Фотосенс» вводился больным раком нижней губы с использованием элементов рандомизации: в дозе 0,5 мг/кг массы тела 20 пациентам и в дозе 0,8 мг/кг — 12 в виде однократной в/в 30-минутной инфузии в разведении 1:4 в 0,9% растворе NaCl.

Флуоресцентно-диагностическое обследование (ФД) больных проводилось до введения «Фотосенса», после его введения и в процессе динамического наблюдения во время контрольного обследования на комплексе ДТК-3М (длина волны 633 нм).

Средняя мощность диагностического лазерного излучения составила 2 мВт, плотность энергии локального лазерного облучения на поверхности тканей в процессе одного обследования меньше 1 Дж/см². С целью оценки эффективности проведенного лечения ФД проводилась также у больных раком нижней губы через 1 и 2 месяца после ФДТ.

Первый сеанс ФДТ проводили через 24 часа после введения препарата, интервал между последующими сеансами — 24 часа. Плотность мощности лазерного излучения составила 150–300 мВт/см², световая доза одного сеанса облучения — 200–300 Дж/см². Количество сеансов варьировало от 3 до 5.

Результаты. Интенсивность собственной флуоресценции биотканей (аутофлуоресценции) слизистой нижней губы до введения препарата «Фотосенс» и индуцированная флуоресценция здоровой слизистой и опухоли после введения препарата, а также коэффициент диагностической контрастности (КДК) (отношение коэффициента интенсивности флуоресценции в опухоли к интенсивности флуоресценции в здоровых тканях) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Флуоресцентные показатели у больных раком нижней губы при введении «Фотосенса»

Временной интервал	Интенсивность флуоресценции				КДК	
	Здоровая слизистая		Опухоль			
	0,5 мг / кг	0,8 мг / кг	0,5 мг / кг	0,8 мг / кг	0,5 мг / кг	0,8 мг / кг
До введения «Фотосенса»	13,2	13,6	14,8	15,1	1,12	1,11
Через 24 часа	85,1	93,6	147,5	156,3	1,73	1,67

В среднем интенсивность флюоресценции в центре опухоли до введения «Фотосенса» (аутофлюоресценции) составила 14,9 отн. ед., а КДК (по отношению к интенсивности флюоресценции в здоровой слизистой) — 1,12, в то время как через 24 часа после введения препарата интенсивность флюоресценции в центре опухоли составила 150,8 отн. ед., КДК — 1,71. С увеличением его дозы с 0,5 до 0,8 мг/кг интенсивность флюоресценции возрастала как в опухолевом очаге, так и в здоровой слизистой, причем в последней в большей степени, поэтому КДК несколько снижался, а вместе с ним и диагностическая ценность метода.

Полученные данные свидетельствуют о некотором преобладании интенсивности естественной флюоресценции в опухолевом очаге по сравнению с интактной слизистой, однако градиент накопления эндогенных порфиринов опухоль/здоровая слизистая был невысоким, отсюда вытекает невысокая информативность аутофлюоресцентной диагностики при данном заболевании. Через сутки после введения фотосенсибилизатора интенсивность флюоресценции в здоровой слизистой возрастала в 6–7 раз, а в опухолевом очаге — в 9–10 раз. С увеличением его дозы коэффициент флюоресценции в интактной слизистой возрастал в большей степени, чем в опухолевом очаге, в связи с чем значение КДК снижалось.

Фотодинамическая терапия проводилась у больных раком нижней губы в условиях местной анестезии с применением ненаркотических анальгетиков. Продолжительность сеанса (при облучении 1 поля) составляла 10–15 минут.

Во время проведения сеансов ФДТ у 22 больных (69 %) отмечался умеренно выраженный болевой синдром, купированный приемом ненаркотических анальгетиков, а у 10 пациентов (31 %) наблюдался выраженный болевой синдром, требовавший проведе-

ния местной анестезии, которая производилась посредством интерстициального введения 2% раствора лидокаина.

После введения «Фотосенса» у большинства больных раком нижней губы в зоне проведения ФДТ отмечались гиперемия, отечность мягких тканей нижней губы. Проявления местной фототоксичности в зоне лазерного облучения были умеренно выраженными и вскоре после завершения лечения проходили.

Признаки общей фототоксичности наблюдались у 9 больных раком нижней губы, из которых 5 пациентов получали «Фотосенс» в дозе 0,8 мг/кг и 4 — в дозе 0,5 мг/кг.

Аллергических реакций на введение фотосенсибилизатора у больных не наблюдалось, коллаптоидных состояний не было, повышения температуры тела не отмечалось. При изучении ЭКГ в динамике (7–10 дней) выраженных изменений отмечено не было. Изменений в клиническом и биохимическом анализах крови больных до и после ФДТ не наблюдалось. Полученные данные указывают на хорошую переносимость препарата, вводимого в различных дозовых режимах. Признаки общей фототоксичности наблюдались преимущественно у пациентов, получавших «Фотосенс» в дозе 0,8 мг/кг.

Результаты лечения больных раком нижней губы оценивали через 1 и 2 месяца после проведения фотодинамической терапии с препаратом «Фотосенс».

При проведении ФДТ через 1 месяц после лечения КФ у больных в здоровой слизистой составил 35,1 отн. ед., в зоне облучения при полной регрессии опухолевого очага — 39,0 отн. ед., а в опухолевых очагах, не подвергшихся полной регрессии, — 55,3 отн. ед. Через 2 месяца коэффициент флюоресценции у больных составил в здоровой слизистой 25,7 отн. ед., в зоне полностью регрессировавших опухолевых очагов — 27,8 отн. ед., а в очагах, не подвергшихся полной регрессии, — 39,4 отн. ед. (табл. 2).

Таблица 2

Интенсивность флюоресценции у больных раком нижней губы через 1 и 2 месяца после проведения ФДТ

Временной интервал	Коэффициент флюоресценции		
	Здоровая слизистая	Очаги с признаками полной регрессии	Очаги без признаков полной регрессии
Через 1 мес. после введения «Фотосенса»	35,1 ± 2,5	39,0 ± 2,7 (p > 0,05)	55,3 ± 3,0 (p < 0,01)
Через 2 мес. после введения «Фотосенса»	25,7 ± 1,8	27,8 ± 2,4 (p > 0,05)	39,4 ± 2,7 (p < 0,01)

Примечание. p — критерий достоверности различий между коэффициентом флюоресценции в опухолевых очагах и здоровой слизистой.

Через 1 месяц после проведения лечения коэффициент диагностической контрастности у обследованных больных в очагах, подвергшихся полной регрессии, составил 1,11, а

в очагах без признаков полной регрессии — 1,57, через 2 месяца — соответственно 1,08 и 1,53 (табл. 3).

Таблица 3

Флюоресцентная контрастность у больных раком нижней губы через 1 и 2 месяца после проведения ФДТ

Временной интервал	Коэффициент диагностической контрастности	
	Очаги с признаками полной регрессии	Очаги без признаков полной регрессии
Через 1 месяц после ФДТ	39,0 ± 2,7 (p > 0,05)	55,3 ± 3,0 (p < 0,01)
Через 2 месяца после ФДТ	27,8 ± 2,4 (p > 0,05)	39,4 ± 2,7 (p < 0,01)

Примечание. p — критерий достоверности различий флюоресцентной контрастности в очагах без признаков полной регрессии и с признаками полной регрессии.

Через 1 месяц после проведения ФДТ полная эпителизация опухолевого очага наблюдалась у 22 (68,7 %) больных раком нижней губы, частичный эффект, выражающийся в уменьшении площади опухолевого очага более чем на 50 %, был отмечен у 7 (21,9 %) пациентов и у 3 больных (13,6 %) —

зафиксирована стабилизация. Через 2 месяца полный эффект был подтвержден у 22 (68,7 %) больных, частичный — у 8 (25 %) и у 2 пациентов (6,2 %) отмечена стабилизация. Результаты лечения больных раком нижней губы в зависимости от дозы вводимого «Фотосенса» представлены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты лечения больных раком нижней губы при различных дозовых режимах введения «Фотосенса»

Доза «Фотосенса», мг/кг (кол-во больных)	Через 1 месяц после ФДТ			Через 2 месяца после ФДТ		
	Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация
0,8 (12)	8 (66,7 %)	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 %)
Итого (32)	22 (69 %)	7 (22 %)	3 (14 %)	22 (69 %)	8 (25 %)	2 (6 %)

При анализе результатов лечения в зависимости от дозы вводимого «Фотосенса» было отмечено, что в группе больных раком нижней губы, получавших препарат в дозе 0,5 мг/кг, у 14 пациентов (70 %) через 2 месяца после ФДТ был зарегистрирован полный эффект, у 5 больных (25 %) — частичный и у 1 пациента (5 %) — стабилизация процесса, в то время как у больных, получавших препарат в дозе 0,8 мг/кг, полный эффект наблюдался у 8 пациентов (66,7 %), у 3 больных был отмечен частичный эффект и у 1 больного зафиксирована стабилизация процесса.

Полученные результаты позволяют считать флюоресцентные показатели у больных раком нижней губы критерием эффективности проведенного лечения. В опухолевых очагах, подвергшихся полной регрессии, коэффициент флюоресценции достоверно не отличался от аналогичного показателя в здоровой слизистой, в то время как в очагах с остаточной опухолевой массой он значительно превышал данный показатель в здоровой слизистой.

Результаты ФДТ указывают на хорошую эффективность данного метода. Причем результаты лечения у больных раком нижней

губы, получавших фотосенсибилизатор «Фотосенс» в дозе 0,5 мг/кг, были не хуже, чем у больных, получавших препарат в дозе 0,8 мг/кг.

Заключение. Флюоресцентная диагностика рака нижней губы с применением отечественного препарата «Фотосенс» обладает умеренной диагностической ценностью и может быть использована при данной локали-

зации опухолевого процесса. Анализ ближайших результатов лечения больных методом ФДТ с препаратом «Фотосенс» показывает его высокую эффективность. Оптимальным является режим проведения ФДТ при введении «Фотосенса» в дозе 0,5 мг/кг, поскольку при этом вероятность развития фототоксических реакций уменьшается, а результаты лечения не ухудшаются.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давыдов М. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2010 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н. П. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 20, № 2 (прил. 1). — С. 52–89.
2. Зикиряходжаев Д. З. Хирургическое лечение рака губы и слизистой оболочки полости рта / Д. З. Зикиряходжаев, Ш. З. Хабибулаев // Сиб. онкол. журн. — 2009. — Прил. № 2. — С. 77.
3. Фотодинамическая терапия / А. Ф. Цыб, М. А. Каплан, Ю. С. Романко, В. В. Попучиев. — М.: Мед. информ. агентство, 2009. — 192 с.
4. Фотодинамическая терапия у больных раком слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и нижней губы / Е. Г. Вакуловская А. А. Стратонников, Т. Д. Таболиновская, Т. Т. Кондратьева // Сиб. онкол. журн. — 2009. — Т. 14, № 2. — С. 13–17.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.617—072.1

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И МАТЕРИАЛЫ В ЛЕЧЕНИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА (обзор литературы)

**Е. В. Рязанцев, А. Н. Жаров, В. Е. Рязанцев,
А. Е. Байтяков**

Основным принципом эндоскопического лечения (ЭЛ) ретроградного заброса мочи является укрепление уретерovesикального сегмента с использованием имплантационного материала, который, наряду с биологической совместимостью, должен обладать инертностью, быть неаллергенным, неканцерогенным, неспособным к миграции из места инъекции. Оценку эффективности ЭЛ целесообразно проводить на основе многофакторного анализа данных, отражающих системный подход, с целью прогнозирования результатов хирургического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Первая публикация о ретроградном забросе мочи из мочевого пузыря в почки принадлежит отечественному ученому А. Е. Земблинову, описавшему в 1883 г. это явление у

кроликов и собак [39]. Дискуссии о диагностике и лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) связаны с американским урологом J. A. Hutch [38].

© Рязанцев Е. В., Жаров А. Н., Рязанцев В. Е.,
Байтяков А. Е., 2013