

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N11.](#)

Текущий раздел: **Онкология**

Фотодинамическая терапия с применением лазерной медицинской установки «Лазон-ФТ» в лечении первичного и рецидивного рака кожи.

Петровский В.Ю., Титова В.А., ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/petrovs_v11.htm

Статья опубликована 30 ноября 2011 года.

Идентификационный номер статьи в ФГУП НТЦ «ИНФОРМРЕГИСТР»:

Сведения об авторах:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86, ФГБУ «РНЦРР»

- **Титова Вера Алексеевна** - д.м.н., проф., руководитель лаборатории радиохирургии и внутрисполостных методов лечения отдела лучевой терапии и комбинированных методов лечения РНЦРР, раб. т.(495)334-93-16, факс (495)334-79-24
- **Петровский Владимир Юрьевич** - научный сотрудник лаборатории радиохирургии и внутрисполостных методов лечения отдела лучевой терапии и комбинированных методов лечения РНЦРР, раб.т. - (495)333-91-21, моб.т. -8(915)2406685, e-mail: petrulu2@mail.ru

Резюме

Фотодинамическая терапия рака кожи в последние годы все чаще применяется в клинической онкологии наряду с традиционными методами лечения данной патологии (хирургия, лучевая терапия). 20 больным раком кожи проведено лечение с применением отечественной лазерной установки «Лазон-ФТ» с фотосенсибилизаторами второго поколения (радахлорин, фотолон). В 100% случаев (20 больных) отмечена полная регрессия опухоли без ухудшения качества жизни. Двухлетняя выживаемость составила 100% с хорошим/отличным косметическим эффектом.

Ключевые слова: *рак кожи, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы хлоринового ряда, аппарат «Лазон-ФТ».*

Photodynamic therapy with using the laser medical apparatus "Lazon-FT" in the treatment primary and recurrent the skin cancer.

Petrovskiy V.Y., Titova V.A.

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

Summary

20 patients have been treated with radachlorin\ fotolon as photosensitizer and laser «Lazon-FT» (wavelength 662nm) for cancer skin. In 20 cases (100%) complete resorption of the tumor was achieved without deterioration quality of life. The 2 –years disease-free survival was 100% with good cosmetic effect.

Key words: cancer skin, photodynamic therapy, photosensitizer second generation, apparatus «Lazon-FT»

Оглавление:

Введение

Цель исследования

Материалы и методы

Результаты

Выводы

Клинические примеры

Список литературы

Введение.

Рак кожи (исключая меланому) в России занимает 3-е место среди всех онкологических заболеваний у мужчин - 9,8% и второе место у женщин - 13,6% и характеризуется высокими темпами прироста заболеваемости (на 16,7% у мужчин за период с 2002 г. по 2007 г.) [1]. Несмотря на возможность визуального выявления, частота диагностики злокачественных опухолей кожи III-IV стадий достигает 25%, что объясняет высокую частоту рецидивов. Максимум заболеваемости раком кожи приходится на больных в возрасте старше 70 лет, поэтому использование традиционных методов радикального лечения – хирургического и лучевого – может быть ограничено сопутствующей соматической патологией. Наибольшая часть опухолей кожи локализована в анатомо–топографически и косметически сложных зонах – на лице, волосистой части головы и открытых частях тела, где проведение органосохраняющего, функционально и косметически щадящего лечения без ущерба онкологическим результатам крайне востребовано [5,7,8,15,17]. Высокая частота рецидивирования и особенности местного роста опухоли обуславливают целесообразность поиска новых подходов в лечении рака кожи.

Одним из современных методов противоопухолевой терапии, соответствующих указанным требованиям, может считаться фотодинамическая терапия (ФДТ), представляющая собой метод локальной активации светом накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора, что в

присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей опухолевые клетки [2,7,8,11,12,14,17]. ФДТ характеризуется избирательностью поражения именно опухоли и, при необходимости, возможностью многократного повторения курсов. Большая часть злокачественных опухолей различных локализаций, включая химио- и радиорезистентные формы, оказалась чувствительной к ФДТ [3,4,5,7,8,10,16]. Выявлена четкая зависимость эффективности ФДТ от размеров и глубины инвазии опухоли [7,10,12].

Перспективы данного метода и расширение клинических показаний к его применению связаны с разработкой и внедрением новых фотосенсибилизаторов, обладающих низкой общей токсичностью и общей «фототоксичностью», высокой скоростью и преимущественным выведением через кожу и совершенствованием лазерной аппаратуры для проведения процедуры ФДТ в рамках повышения универсальности, безопасности, технической и материальной доступности [3,7,10,11,12,14,15,17].

Фотосенсибилизаторы хлориновой природы характеризуются достаточно низкой степенью общей токсичности по сравнению с порфириновыми олигомерами или сульфированными фталоцианинами и высокой скоростью выведения, что обуславливает их применение в условиях дневного стационара, уменьшая сроки госпитализации без снижения эффективности и качества лечения [3,4,5,11,13,15].

Таким образом, применение современной методики ФДТ на основе использования последних поколений фотосенсибилизаторов – радахлорина (Россия) и фотолон (Беларусь), характеризующихся низким профилем токсичности и быстрым выведением из кожи, с лазерным облучением на новом универсальном отечественном аппарате «ЛАЗОН–ФТ», относящимся к полупроводниковым лазерам, отвечает задачам отечественной лечебной практики и реализации национального проекта «Здравоохранение» по разделу «Онкология».

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Целью данного исследования изучение эффективности и переносимости ФДТ при раке кожи с использованием аппарата «Лазон-ФТ» и фотосенсибилизаторов хлоринового ряда (фотолон, радахлорин).

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Материалы и методы

В исследование включено 40 больных раком кожи. ФДТ применена у 20 больных, в группу сравнения вошли 20 больных раком кожи, сопоставимых по возрасту, стадии,

распространенности процесса после близкофокусной рентгенотерапии. Больным основной группы было проведено 1-3 курса ФДТ, всего - 24 сеанса ФДТ. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Средний возраст больных в основной группе составил 63,6 года, в контрольной (рентгенотерапия) - 60. Соотношение мужчин и женщин в основной группе составило 1,5 (8 мужчин и 12 женщин); в контрольной 1:1. В группе ФДТ преобладали больные с T1и T2 стадиями (17 больных, 85%); у 7 больных (35%) выявлены рецидивные опухоли. В контрольной группе все опухоли были первичными (20 больных, 100%), менее 15 мм в диаметре у 10 больных (50%). У 17 (85%) больных основной группы опухоль локализовалась на лице, у 2 (10%) больных – на волосистой части головы; у 1 (5%) больного опухоль (третий рецидив после лучевого и комбинированного лечения) располагалась в крестцовой области. В контрольной группе у всех больных опухоль локализовалась на голове: на коже лба и щек -12 (60%), ушных раковинах – 4 (20%), волосистой части головы – 4(20%).

Таб. 1. Характеристика больных раком кожи в основной и контрольных группах

группы	Основная (N=20)	Контрольная (N=20)
Средний возраст, годс	63,6±7	60±4
Пол больных		
мужчины	8 (40%)	10 (50%)
женщины	12 (60%)	10 (50%)
Гистологическое строение		
-базальноклеточный рак	10 (50%)	15 (75%)
-плоскоклеточный рак	10 (50%)	5 (25%)
Характеристика опухоли		
первичная	13 (65%)	20 (100%)
рецидивы	7 (35%)	0
Стадия по TNM:		
T1-2NoMo	17 (85%)	20 (100%)
T3NoMo	2 (10%)	-
T4NoMo	1 (5%)	-
Расположение опухоли: голова	19 (95%)	20 (100%)
тело	1 (5%)	-

--	--	--

Использованы два фотосенсибилизатора из числа хлоринов последнего поколения—радахлорин (Россия) и фотолон (Беларусь). «Радахлорин» (модифицированная природная смесь хлоринов из микроводоросли рода *Spirulina*, около 70-90% которых составляет хлорин е6) является фотосенсибилизатором второго поколения и также предназначен для ФДТ. Максимум спектра поглощения препарата радахлорина находится в диапазоне 662±5 нм. Концентрация радахлорина в сыворотке крови достигает максимума через 15-30 минут и быстро снижается, составляя после введения в дозе 0.5 мг/кг через 1 час – 10 мкг/л, а через 24 часа- 1 мкг/л. Концентрация радахлорина в опухоли достигает высокого максимума накопления через 0,5 часа после внутривенного введения и длительно сохраняется (до 5 часов). Максимальная контрастность накопления при внутривенном введении проявляется через 3 часа и для поверхностных опухолей составляет: опухоль/мышечная ткань - 3, опухоль/кожа - 4. Радахлорин выводится из организма, главным образом, за счет метаболизма в печени. Менее 2% введенной дозы выделяется с мочой в неизмененном виде. Связывание с белками плазмы составляет 90 - 95%. Основная часть радахлорина (98%) выводится или метаболизируется в течение первых 48 часов.

Активное вещество фотолон — также хлорин Е₆, избирательно накапливается в злокачественных опухолях, и при локальном воздействии света с длиной волны 660—670 нм обеспечивает фотосенсибилизирующий эффект, приводящий к повреждению опухолевой ткани. После внутривенного введения «Фотолон» максимальные количества препарата в опухоли регистрируются через три часа с момента введения, затем концентрация активного вещества медленно снижается, и через 24 часа в крови обнаруживаются следовые количества препарата. Индекс контрастности препарата составляет 6-8. Препарат обладает низкой «световой фототоксичностью».

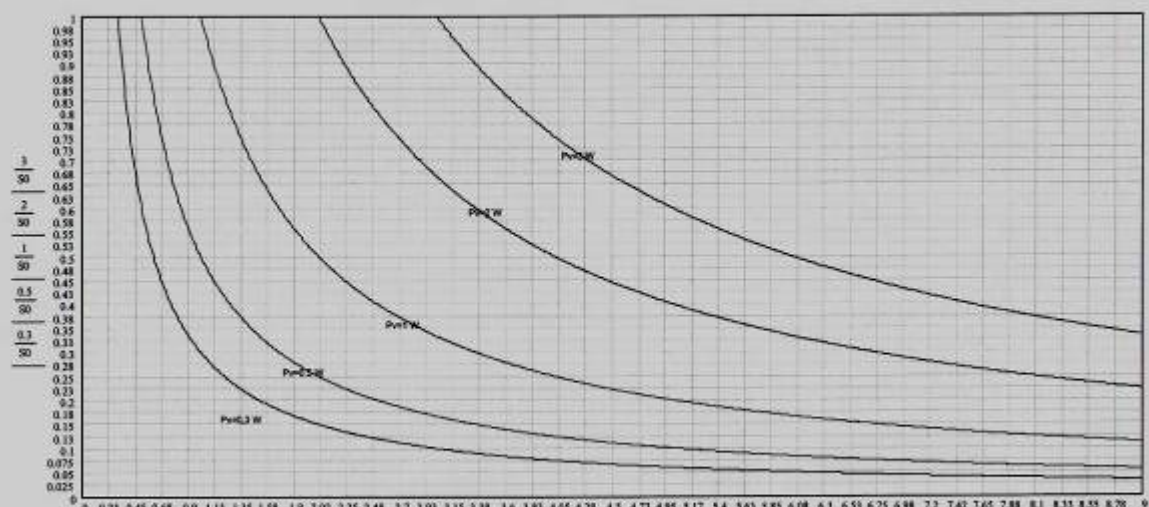
Фотосенсибилизатор вводится внутривенно капельно перед сеансом лазерного облучения. Доза вводимого фотолон составляет 1,5мг на килограмм веса пациента, радахлорина – 1мг/кг веса. Рассчитанную дозу фотолон растворяют в 200 мл 0,9% физиологического раствора натрия хлорида, хорошо перемешивают, чтобы кристаллы препарата полностью растворились. Готовый раствор радахлорина также растворяют в 200 мл физиологического раствора. Введение фотолон и радахлорина должно производиться в затемненном помещении. Раствор вводят внутривенно капельно в течение 30 мин. Первые 5 мин препарат вводится со скоростью 20 капель в минуту, чтобы убедиться в отсутствии повышенной чувствительности к фотолону или радахлорину, затем скорость введения увеличивают до 80 капель в минуту.

Через 2,5 часа больному проводится премедикация – кетонал 2мл, тавегил 2мл, реланиум 2мл. Все препараты вводятся внутримышечно. Через три часа после окончания введения фотосенсибилизатора (фотолон, радахлорин) начинается сеанс лазерного воздействия.

Прибор имеет в своём составе полупроводниковый лазер для ФДТ с длиной волны излучения 0,67мкм; выходной мощностью до 3 Вт. Длина волны прицельного лазера (пилота) 0,53мкм, оптический разъем типа SMA, номинальное напряжение питания прибора составляет 220В с частотой 50Гц. Для ФДТ опухолей кожи использовали поверхностное облучение. При этом варианте лазерного воздействия световая энергия подводится перпендикулярно поверхности опухоли. Лазерное облучение проводилось в непрерывном режиме облучения с выходной мощностью 0,3-0,5 Вт, по 1-3 световым полям и дозой поглощения 200Дж/см². Расчет дозы световой энергии определяется из площади опухоли, рассчитанной в виде цилиндра $S_{\text{цил}}=2\pi R \times h$, где S- площадь опухоли, π - 3.14, R – длина опухоли, h- высота опухоли. С помощью таблицы (Табл.2), учитывая площадь светового пятна и выходную мощность, определялась плотность мощности, затем по таблице 3 в зависимости от плотности мощности и необходимой энергии определялось время облучения. Используя специальные лекала с разрезом по геометрической форме опухоли из плотной темной бумаги, защищали окружающие здоровые ткани от лазерного воздействия.

Таб. 2. Плотность мощности излучения P_s в зависимости от площади светового пятна S для различных значений выходной мощности P_v

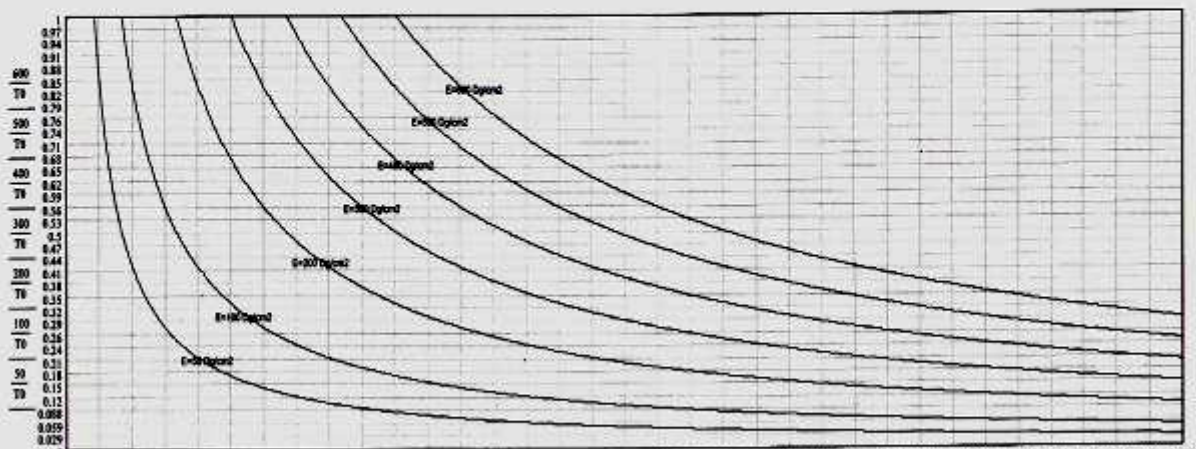
Плотность мощности P_s , Вт/см²



Площадь лазерного пятна S , см²

Табл. 3. Плотность мощности излучения P_s в зависимости от времени T , сек для различных значений плотности энергии E , Дж/см².

Плотность мощности
 P_s , Вт/см²



Время облучения T , сек.

Для защиты глаз медперсонала использовали медицинские специальные светозащитные очки для длины волны 660-670нм. Для ФДТ использовались кварцевые моноволоконные световоды длиной два метра диаметром 400-600мкм, с микролинзой, шлифованным торцом, входящие в комплект стандартного оснащения прибора. Границы полей облучения обозначаются метками с отступлением не менее 5мм от видимых границ опухоли. Наружному облучению подвергались опухолевые очаги с толщиной не более 10мм. Распространенные опухоли (в диаметре более 21мм) облучались несколькими круговыми полями диаметром 25мм в течение одного сеанса ФДТ, время облучения также определялось индивидуально для каждого поля. В ходе сеанса регистрировались параметры лазерного воздействия, болевые ощущения больного. В конце сеанса на каждого пролеченного больного заполняется индивидуальный протокол сеанса ФДТ. Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 6», статистически значимыми считались отличия $p < 0,05$, вычислялся критерий t Стьюдента.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Результаты исследования.

У всех 20 больных основной группы имелась сопутствующая соматическая патология субкомпенсированного и декомпенсированного характера. В контрольной группе у 18 больных из 20 (90%) пациентов имелась соматическая патология субкомпенсированного характера.

Общее состояние больных основной группы по шкале ECOG -WHO до лечения составило: 1 балл - у 7(35%)пациентов, 2 балла - у 10(50%) пациентов, 3 балла - у 3(15%) пациентов. В контрольной группе составило: 1 балл – 10(50 %) пациентов, 2 балла - у 7(35%) больных, 3 балла – у 3(15%) больных.

При проведении ФДТ не было зарегистрировано никаких осложнений при соблюдении светового режима и назначений сопроводительной терапии.

Общее состояние больных основной группы после лечения по шкале ECOG -WHO составило: 1 балл -15(75%) больных, 2 балла - у 5 (25%) больных, 3 балла - у 0 больных. В контрольной группе: 1 балл - у 12 (60%) больных, 2 балла - у 7(35%) больных, 3 балла - у 1(5%) больных. Таким образом, количество больных с 1-2 баллами по шкале ECOG –WHO после лечения в основной и контрольных группах составило 100% и 95%, соответственно.

Непосредственные результаты лечения оценивались по шкале ВОЗ через 6 недель после окончания лечения. В основной группе больных раком кожи у всех больных отмечена полная регрессия образования – 20 больных (100%). В контрольной группе больных раком

кожи полная регрессия – 15 (75%) больных, частичная регрессия – 2 (10%) больных, стабилизация – 3 (15%) ($p>0,05$).

Средний срок наблюдения составил 24 ± 3 месяца. У всех 20 больных (100%) в основной группе на протяжении всего периода динамического наблюдения не было отмечено признаков прогрессирования заболевания и констатирован отличный/хороший косметический эффект. В контрольной группе живы без прогрессирования через 12 месяцев после лечения 16 (80%) больных, через 24 месяца – 14 больных (70%) ($p>0,05$). В контрольной группе у большинства больных (15 больных, 75%) отмечался отличный/хороший косметический эффект.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Выводы:

- 1) Фотодинамическая терапия при лечении рака кожи различной распространенности позволяет провести органосохраняющее лечение в полном объеме, добиться необходимой эффективности (100% полной регрессии).
- 2) Фотодинамическая терапия на отечественном лазерном аппарате «Лазон-ФТ» с применением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда позволяет проводить лечение рака кожи без повышения частоты осложнений от проводимой терапии и ухудшения качества жизни (100% больных после лечения имели 1-2 балла по шкале ECOG –WHO), в первую очередь за счет хорошей переносимости процедуры и отличного/хорошего косметического эффекта.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Клинические примеры:

- 1) Больной П, 59 лет. Клинический диагноз – базальноклеточный рак кожи крыла носа справа Т1N0M0 (рис 1). Сопутствующий диагноз – Гипертоническая болезнь 2ст, кризовое течение, лекарственная компенсация. ИБС. Стенокардия напряжения ФК 2-3ст. Больному после внутривенного введения радахлорина в дозе 1мг/кг веса через 3 часа проведено однократно лазерное облучение на аппарате «Лазон-ФТ» с одного округлого поля диаметром 15мм с выходной мощностью 0,5Вт и дозой поглощения 200Дж/см². Через неделю сформировался некротический струп, который был механически удален на 14 день. На месте первичного очага через месяц сформировался «нежный» рубец. Больной в течение 24 месяцев находится на динамическом наблюдении без признаков прогрессирования.

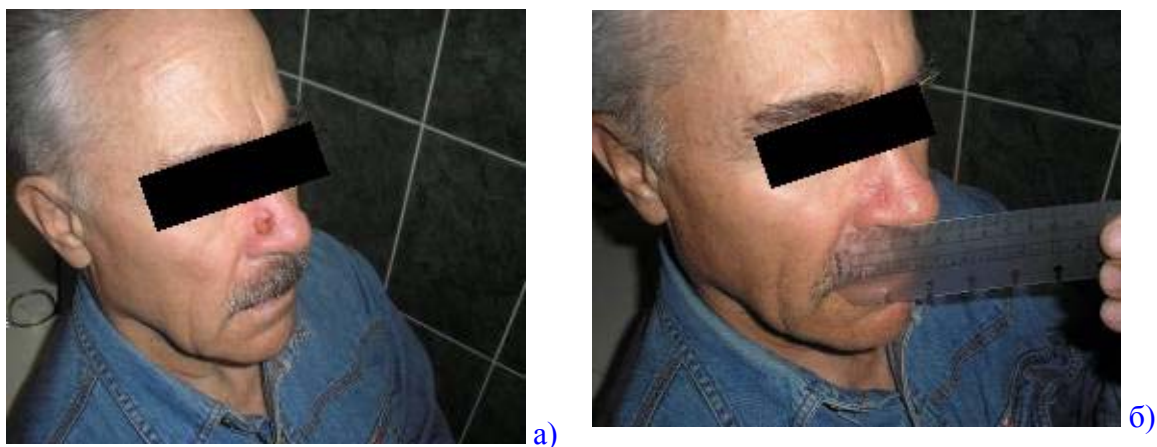


Рис. 1. Больной П., 59 лет, диагноз – базальноклеточный рак кожи крыла носа справа. а) больной до фотодинамической терапии б) больной через 2 года после ФДТ

2) Больной А, 90 лет. Клинический диагноз – плоскоклеточный рак кожи поясничной области Т4Н0М0. Состояние после ПХТ (фторурацил/карбоплатин) и дистанционной гамма-терапии (экв60Гр). Местный рецидив. Сопутствующий диагноз – ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Стенокардия напряжения ФКЗ. Гипертоническая болезнь 3ст. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. ХВН2-3ст. Церебральный атеросклероз. Дисциркуляторная энцефалопатия (рис 2).



Рис. 2. Больной А., 90 лет, диагноз – рецидив плоскоклеточного рака кожи, состояние после полихимиотерапии и дистанционной гамма-терапии. а) до лечения, б) после 3 курсов ФДТ, в) через 24 месяца после ФДТ

Больному проведено 3 курса ФДТ с системным применением фотосенсибилизатора фотолон 1,5мг/кг веса на аппарате «Лазон-ФТ» с 4 световых полей диаметром 35мм, дозой поглощения $200\text{Дж}/\text{см}^2$, интервал между курсами ФДТ составлял 4-6 недель и зависел от формирования некротического струпа и его отхождения. Больной находился на постоянной медикаментозной терапии по поводу сопутствующей соматической патологии. После

проведения третьего курса ФДТ через 8 недель у больного отмечена полная регрессия опухоли. В течение 24 месяцев признаков прогрессирования по раку кожи не отмечалось.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы.

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007г. // Вестник РОНЦ РАМН. 2009. Т. 20. № 3. С. 57.
2. Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В., Кувшинов Ю.П., Поддубный Б.К. Фотодинамическая терапия у больных с опухолями головы и шеи // Вестник РОНЦ. 2003. С46-49.
3. Рагулин Ю.А., Каплан М.А., Медведев В.Н. и др. Роль фотодинамической терапии в комбинированном лечении рака легкого // Российский биотерапевтический журнал. 2008. № 1. С. 23-24.
4. Капинус В.Н., Каплан М.А. Эффективность фотодинамической терапии рака кожи головы и шеи с фотосенсибилизатором «Фотолон» // Альманах клинической медицины. 2006. Т. 9. С.32–34.
5. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. 2000. М: Медицина. 480с.
6. Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И. Актуальные проблемы практической дерматоонкологии: рост заболеваемости, совершенствование диспансеризации и профилактика базально-клеточного рака кожи// Российск. журн. кож. вен. бол. 1999. № 1. С. 8-12.
7. Странадко Е.Ф., Рябов М.В., Волкова Н.Н. Фотодинамическая терапия местно-распространенного базально-клеточного рака кожи // Лазерная медицина. 2002. Т.6. Вып 1. С18-23.
8. Петровский В.Ю., Титова В.А., Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия в многокомпонентных программах лечения злокачественных новообразований // Российский биотерапевтический журнал. 2008. № 1. С. 23.
9. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.Ф. Пролонгированная фотодинамическая терапия множественных внутрикожных метастазов рака молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. 2008. № 1. С. 26.
10. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.Ф. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей. Краткий очерк развития и опыт клинического применения в России //Российский химический журнал. 1998. Т. 52. № 5. С. 5.
11. Ackroyd R., Kelly C., Brown N., Reed M. The history of photodetection and photodynamic therapy // Photochem. Photobiol. 2001. V. 74. P. 656-669.

12. Betz C.S., Hopper C. The application of photodynamic therapy in cancer head and neck // Dent.Update. 2007. V. 34. N 8. P. 478-480.
13. Brown S.B., Brown E.A., Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment // Lancet Oncol. 2004. V. 5. P. 497-508.
14. Chan A.L., Juarez M., Allen R. et al. Pharmacokinetics and clinical effects of mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) photodynamic therapy in adult patients with primary or secondary cancer of the skin and mucosal surfaces // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2005. V. 21. № 2. P. 72-78.
15. Chang S. C., Bown S. G. Photodynamic therapy: applications in bladder cancer and other malignancies // J. Formos Med. Assoc. 1997. V. 96. № 11. P. 853-863.
16. Dougherty T.J., Henderson B.W., Schwartz S. et al. Historical perspective. In: Enderson BW and Dougherty TJ (eds) Photodynamic therapy: basic principles and clinical applications. Marcel Dekker, N.Y. 1992. P.1-18.
17. Betz CS, Rauschnig W, Strnadko EP et al. Optimization of treatment parameters for Foscan of basal cell carcinomas // Lasers Surg.Med. 2008. V. 40. N 5. P. 300-311.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)