

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА, РОТОГЛОТКИ И НИЖНЕЙ ГУБЫ

Е.Г. Вакуловская¹, А.А. Стратонников²,
Т.Д. Таболинская¹, Т.Т. Кондратьева¹

*НИИКО ГУ РОНЦ УМ.Н.Н. Блохина РАМН, Москва¹
ЦЕНИ ИОФ РАН Москва²*

Работа посвящена разработке и оценке эффективности методик фотодинамической терапии (ФДТ) и флюоресцентной диагностики (ФД) рака слизистой оболочки полости рта, ротоглотки, нижней губы с отечественным фотосенсибилизатором фотосенс (ФС). В результате исследования, проведенного на 33 пациентах, показано, что ФД с ФС позволяет получать диагностически значимую информацию у больных, определять границы распространения процесса, выявлять у больных первично-множественным раком субклинические очаги. Отмечена высокая чувствительность и специфичность метода ФД. Проведение ФДТ приводит к полной регрессии опухоли у 69,7 % больных, частичной регрессии - у 27,3 % больных, стабилизации - у 3,0 % больных. Объективный противоопухолевый эффект составил 97,0 %. Эффективность проводимой ФДТ зависит от локализации опухоли, ее размеров, предшествующего лечения, подводимой световой дозы и варианта ее подведения. Во всех случаях был получен хороший функциональный и косметический эффект с минимальным повреждением окружающих тканей. Препарат ФС не токсичен в использованных дозах, основным побочным эффектом ФДТ с ФС является длительное повышение чувствительности кожи к прямому солнечному свету, что приводит к необходимости соблюдения ограниченного светового режима. Уменьшение дозы вводимого фотосенса до 0,4 мг/ю веса, применение комплекса антиоксидантов в течение 1-2 месяцев после проведения ФДТ позволяют существенно уменьшить количество осложнений и облегчить адаптацию больных к расширению светового режима

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR PATIENTS WITH ORAL CANCER E.G.

Vakulovskaya¹, A.A. Stratonnikov², T.D. Tabolinovskaya¹, T.T. Kondratyeva¹

*Russian N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow¹ Institute
General Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow²*

The paper considers development of regimens and analysis of efficacy of photodynamic therapy (PDT) and fluorescent diagnosis (FD) of oral cancer using a new photosensitizer photosense (PS). FD with PS in 33 patient; provided diagnostically significant information about disease advance and allowed identification of subclinical lesions FD demonstrated high sensitivity and specificity. PDT resulted in complete tumor response in 69,7%, partial response in 27,3, stabilization in 3,0% of patients, the overall response rate being 97,0% Response to PDT depended upon several factors including tumor size, localization and previous treatment, light dose and light delivery technique. Good functional and cosmetic results with minimal damage to adjacent tissues were achieved in all cases studied. The Ps is not toxic in recommended doses, main side effect is long-lasting skin sensitivity to direct sunlight, thus leading to limitation to light exposure. Reduction in PS dose to 0.4 mg/kg of body weight and administration of antioxidants for 1-2 months after PDT led to a considerable decrease of complications and facilitated patients adaptation to light exposure

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является принципиально новым методом в лечении злокачественных опухолей, основанным на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в ткани опухоли и при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать

образование синглетного кислорода и других активных радикалов, оказывающих токсический эффект на опухолевые клетки. Эффективность фотодинамического повреждения сенсибилизированной клетки определяется внутриклеточной концентрацией сенсибилизатора; его локализацией в клетке и фотохими-

ческой активностью; подводимой световой дозой лазерного облучения [2,4,6]. Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки, при ФДТ важную роль в деструкции играют: нарушение кровоснабжения за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани; цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов [4,7]. Достоинством ряда фотосенсибилизаторов является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флюоресцентной диагностики (ФД). Снятие и изучение спектров флюоресценции, а также получение 2-мерных флюоресцентных изображений опухоли позволяют определить границы и распространенность опухолевого процесса и способствуют повышению эффективности проводимой ФДТ. Высокая избирательность поражения опухоли при ФДТ позволяет минимально травмировать окружающие здоровые ткани, что обуславливает высокий функциональный и косметический результаты лечения [1,4,5,9]. В настоящее время в мировой клинической практике применяются производные гематопорфирина, высокая эффективность ФДТ с их использованием возможна при лечении образований размером до 5 мм [4, 5]. С 1995 г. по настоящее время в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН проводятся клинические испытания препарата фотосенс (ФС) для ФДТ и ФД, имеющего высокую фотодинамическую активность и интенсивный максимум поглощения в более длинноволновой части спектра, в районе большей световой проницаемости тканей [2].

Целью настоящего исследования явилась разработка методик ФДТ и ФД у больных раком слизистой оболочки полости рта, ротоглотки, нижней губы с ФС, оценка эффективности ФД и ФДТ у этой группы больных.

Материалы и методы

Фотодинамическая терапия и ФД с ФС (сульфированный фталоцианин алюминия, ФГУП ГНЦ РФ "НИОПИК", РФ) были проведены у 33 больных плоскоклеточный раком: у 17 пациентов раком нижней губы T₃N₀M₀, у 15 пациентов был рецидив или продолженный рост рака ротоглотки, слизистой оболочки полости рта, языка после химиолучевого, комбинированного лечения, лазерной деструкции, криодеструкции, у 1 пациента - рак ротоглотки T₂N₀M₀. Среди больных было 4 женщины и 29 мужчин в возрасте от 28 до 73 лет. Длительность наблюдения за

больными от 3 месяцев до 9 лет. Общеклиническое обследование больных проводилось с обязательной верификацией процесса, установлением стадии и распространенности заболевания до проведения ФДТ. Использовались клинические, лабораторные, инструментальные, специальные методы исследования. У 6 больных рецидивами рака ротоглотки, языка, слизистой оболочки полости рта проводились повторные курсы ФДТ с интервалом 2,5-4 мес. Всего был проведен 41 курс ФДТ. В начале наших исследований препарат ФС вводился внутривенно капельно в дозе 0,8 мг/кг массы тела больного [9]. В дальнейшем доза препарата была снижена до 0,4-0,5 мг/кг веса тела для уменьшения проявлений кожной фототоксичности. При проведении повторных курсов ФДТ доза ФС подбиралась индивидуально (0,2-0,4 мг/кг веса тела) в зависимости от остаточного содержания его в тканях по данным спектрометрии. В качестве источника лазерного излучения были апробированы и использовались следующие установки:

- диагностическая флюоресцентно-спектральная установка ЛЭСА-01 -Биоспек с видеокомплексом для регистрации спектров интенсивности флюоресценции и определения флюоресцентной контрастности на границе "опухоль/норма" и получения флюоресцентного изображения - гелий-неоновый лазер (длина волны 633 нм),

- импульсно-периодический лазер на алюминате иттрия с накачкой во вторую гармонику (длина волны 675 нм, мощность 1,5 Вт),

- полупроводниковый лазер (длина волны 675 нм, мощность 1,5 Вт).

Волоконно-оптические катетеры, разработанные и использованные для ФДТ и ФД, имели разную конструкцию дистального конца: торцевые, с микролинзой, металлизированные, с полуметаллическими и цилиндрическими диффузорами различной длины. ФД у больных проводилась до введения ФС, через 1, 3, 24 ч после введения его, до и после завершения каждого сеанса ФДТ. За время исследования были разработаны методики поверхностного, интерстициального лазерного облучения или их комбинации, а также режимы фракционирования световой дозы. Доза лазерного облучения за один сеанс 50-100 Дж/см², при плотности мощности 100-300 мВт/см². При проведении лечения учитывалось накопление препарата в опухоли с помощью ФД. Терапевтическое лазерное облучение производилось через 24 ч (1-й сеанс) после введения ФС. У всех больных проводились повторные сеансы облучения с интервалом 48-72 ч, количество сеансов - 2-5, общая световая доза до 500 Дж/см². При отсутствии полной регрессии

опухоли после ФДТ у больных раком нижней губы в дальнейшем выполнялись криодеструкции, у больных раком слизистой оболочки полости рта, ротоглотки проводились: ГОСТ (3 больных), лучевая терапия (1 больной), оперативное лечение (1 больной).

Через 1 и 2 мес после проведения ФДТ оценивали эффективность лечения по стандартным критериям (ВОЗ), учитывающим динамику изменения размеров опухоли и данных морфологического контроля: полный эффект (ПЭ) - полное исчезновение всех проявлений болезни, установленное через 1 мес после проведения лечения и подтвержденное через 2 мес после установления эффекта; частичный эффект (ЧЭ) - уменьшение размеров опухоли на 50% и более, подтвержденное через 2 мес после установления; стабилизация (С) — уменьшение размеров опухоли менее чем на 50% или отсутствие изменений; прогрессирование (ПР) -увеличение размеров опухоли на 25% или появление новых очагов. Флюоресцентная контрастность оценивалась по соотношению уровней содержания ФС в опухоли и в окружающей ткани по данным спектрометрии. На основании первичных данных произведен статистический анализ показателей с использованием стандартных методов статистической обработки.

Результаты и обсуждение

При внутривенном введении путем 30-минутной инфузии препарата ФС не было отмечено реакций. При клиническом наблюдении за пациентами не было выявлено изменений их общего самочувствия, артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, температуры тела через 1,3 ч после введения препарата, а также через 1,24 ч, 7,14, 21 и 28 сут после проведения ФДТ. У пациентов также не наблюдалось развития аллергических реакций, токсических проявлений со

стороны желудочно-кишечного тракта в течение тех же сроков наблюдения.

Динамическое наблюдение за показателями крови и мочи показало отсутствие гемато-, нефро- и гепатотоксичности препарата ФС и ФДТ с его использованием. В целом в группе из 33 больных колебания параметров биохимического анализа крови, мочи не превышали границ физиологической нормы, не было выявлено статистически значимых различий.

При ФД у больных наблюдалась флюоресценция всех клинически определяемых очагов с пиком на длине волны 672 нм. При спектроскопии у больных было отмечено терапевтическое накопление препарата, превышающее его содержание в коже и здоровой слизистой в 1,8-3,9 раза. При наличии крупных новообразований более 3 см в диаметре отмечалась существенная неоднородность распределения флюоресценции в зонах язвенных дефектов и эрозий. Зона флюоресценции у 10 больных (30,3 %) совпадала с клинически определяемыми границами опухоли, а у 23 больных (69,7 %) зона флюоресценции превышала видимые границы на величину от 0,5 см до 3,4 см. При этом у больных раком нижней губы зона флюоресценции чаще совпадала с визуальными границами опухоли (41,2 %), а у большинства больных рецидивами рака слизистой оболочки полости рта, ротоглотки (81,3 %) зона флюоресценции превышала видимые границы роста опухоли. Дополнительные очаги флюоресценции были выявлены у 2 больных, количество их варьировало от 2 до 4, морфологическая верификация получена во всех случаях. В процессе проведения сеанса ФДТ у большинства больных отмечалось кратковременное усиление интенсивности флюоресценции через 30-60 с после начала лазерного облучения, сменяющееся в дальнейшем существенным снижением ее (эффект фотобликинга). Выявленное при динамическом спектрально-флюоресцентном наблюдении за больными длитель-

Т а б л и ц а
Результаты ФДТ с фотосенсом у больных опухолями головы и шеи

Диагноз	Кол-во больных/ курсов ФДТ	Результаты ФДТ, больные/курсы		
		ПР	ЧР	СТ
Рак нижней губы T ₁₋₃ N ₀ M ₀	17/17	13/13	4/4	0/0
Рак ротоглотки T ₂ N ₀ M ₀ , рецидивы рака ротоглотки после химиолучевого лечения, лазерной деструкции	5/7	4/4	1/3	0/0
Рецидив рака слизистой оболочки полости рта, языка после химиолучевого, комбинированного лечения, криодеструкции	11/17	6/6	4/10	1/1
ВСЕГО	33/41	23/23	9/17	1/1

ное сохранение в опухоли терапевтических концентраций ФС после первого сеанса лазерного облучения [8] позволило, нам разработать световые режимы с фракционированием световой дозы. Это позволило улучшить эффективность лечения и уменьшить повреждение окружающих тканей. При проведении сеансов ФДТ у больных раком нижней губы, полости рта наблюдались болевые ощущения различной степени выраженности — от чувства жжения до резких болей в зоне облучения, что привело к необходимости использования различных видов анестезии. Болевые ощущения при ФДТ у больных раком ротоглотки незначительны и не требуют дополнительной анестезии. Результаты, полученные после проведения ФДТ с ФС, представлены в таблице.

Как видно из этих данных, через 2 мес после ФДТ полная регрессия опухоли была отмечена у 23 больных (69,7 %), частичная регрессия - у 9 больных (27,3 %), стабилизация-у 1 больного (3,0 %). Таким образом, объективный противоопухолевый эффект (ОПЭ) составил 97,0 %. Большее количество полных регрессий было отмечено у больных раком нижней губы (76,5 %). Также высокая эффективность лечения была получена у больных первичным и рецидивным раком ротоглотки - ПР 80 %, ЧР 20 % и рецидивами рака небной миндалины (3 больных) -100 % ПР. Рецидивов у этих больных при дальнейшем наблюдении отмечено не было. Эффективность ФДТ у больных рецидивами рака слизистой оболочки полости рта и языка после химиолучевого, комбинированного лечения, лазерной, криодеструкции была также высокой (ОПЭ 90,9 %), однако количество ПР в этой группе больных было значительно ниже—37,5 %. Продолженный рост опухоли через 6 мес после проведения ФДТ был выявлен у 3 из 6 больных из этой группы, а количество ПР снизилось до 27,3 %. Следует отметить, что у больных этой группы ранее была проведена лучевая терапия по радикальной программе, множественные курсы полихимиотерапии, у больных раком языка—комбинированное или комплексное лечение, у большинства пациентов были распространенные местные рецидивы. Однако проведение ФДТ даже у этих пациентов позволяет добиться выраженной регрессии опухоли. Проведение повторных курсов ФДТ с интервалом 2-4 мес делает возможным у ряда больных проведение оперативного лечения, позволяет стабилизировать процесс и продлить их жизнь.

Во всех случаях у больных был отмечен хороший косметический и функциональный эффект лечения, с формированием в части случаев нежных

рубцов на слизистой оболочке полости рта и ротоглотки. Результаты лечения могут зависеть не только от локализации, распространенности процесса и предшествующего лечения, но и от используемых катетеров, режима светового облучения [1,5,9]. Использование комбинации поверхностного и интерстициального облучения, фракционирование световой дозы позволяют подвести более высокие световые дозы к зоне лазерного облучения, не вызывая значительного повреждения здоровых тканей, попадающих в поля облучения.

Как было отмечено выше, препарат ФС не токсичен в использованных дозах. Однако специфичным побочным действием многих фотосенсибилизаторов является длительное повышение чувствительности кожи к прямому солнечному свету вследствие фиксации их в коже, приводящее к необходимости соблюдения ограниченного светового режима в течение 4-8 нед. Нарушение режима приводит к развитию "ожогов", а в дальнейшем к гиперпигментации кожи пострадавших открытых участков тела. Прием высоких доз антиоксидантов по разработанным схемам [3] и снижение дозы вводимого ФС до 0,4 мг/кг позволило скорректировать фототоксическое действие ФС, уменьшить количество осложнений и облегчить адаптацию больных к расширению светового режима.

Таким образом, в результате проведенных исследований были разработаны методики ФДТ и ФД рака слизистой оболочки полости рта, ротоглотки, нижней губы с новым отечественным фотосенсибилизатором фотосенс (ФС), апробированы и внедрены в клиническую практику различные диагностические и терапевтические лазерные установки. Было показано, что выполнение ФД с ФС позволяет получать диагностически значимую информацию у этих больных, определять границы распространения процесса, выявлять субклинические очаги, контролировать проведение ФДТ. Отмечена высокая чувствительность и специфичность метода ФД. ФДТ с ФС является эффективным способом лечения у больных раком слизистой оболочки полости рта, ротоглотки, нижней губы, приводящим к хорошему функциональному и косметическому результатам лечения, и может использоваться в комбинации с традиционными методами терапии.

Работа выполнена в рамках комплексной программы Правительства г. Москвы, Министерства здравоохранения РФ, Министерства науки РФ «Разработка и внедрение в медицинскую практику новых методов и средств диагностики и лечения онкологических и других заболеваний».

Литература

1. Вакуловская Е.Г., Шенталь ВВ. Фотодинамическая терапия опухолей головы и шеи с использованием фотосенса // Материалы 3-го Всерос. симпозиума по фотодинамической терапии. М., 1999. С. 26-32.
2. Лукьянец Е.А. Новые сенсibilизаторы для фотодинамической терапии // Российский химический журнал. 1998. Т. XLII, № 5. С. 9-16.
3. BuIII J.V., Draudin-Krylenko V.A., Vakoulovskaya E.G. et al. Deficiency of b-carotene and vitamin E and its correction after photodynamic therapy of cancer // 6 World Congress on Clinical Nutrition. 1997. P. 53.
4. Fisher A.R., Murphree A.L., Gomer C.J. Clinical and preclinical photodynamic therapy // Lasers in surgery and medicine. 1995. Vol. 17. P. 2-31.
5. Hopper C. Photodynamic therapy for head and neck cancer // 5 International Symposium on Photodynamic diagnosis and Therapy in Clinical Practice. 2003. P. 48.
6. Jori G. Photodynamic Therapy: Basic and Preclinical Aspects // CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, CRC Press, Boca Raton. New York, 1995. P. 1379-1383.
7. Korbelic M., Cede I. Mechanism of tumor destruction by photodynamic therapy // Handbook of Photochemistry and Photobiology, American Scientific Publishers, 2003. P. 39-77.
8. Stratonnikov A.A., Edinac N.E., Klimov D. V. et al. The control of Photosensitizer in Tissue during Photodynamic therapy by means of absorbtion spectrometry // Proc. SPIE. 1996. Vol. 2924. P. 49-56.
9. Vakoulovskaya E.G., Chental V.V., Abdoullin N.A. et al. Photodynamic therapy of head and neck tumors // Proc. SPIE. 1996. Vol. 2924. P. 309-313.

Поступила 23.04.05