

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ВУЛЬВЫ

Л.И. Крикунова, М.А. Каплан, Е.В. Рыкова, В.Н. Капинус

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR VULVAR CANCER

L.I. Krikunova, M.A. Kaplan, Ye.V. Rykova, V.N. Kapinus

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

The results of using photodynamic therapy (PDT) in the multimodality treatment of vulvar tumors are analyzed. Twenty patients, including 17 patients with a new-onset tumor and 3 with a recurrence disease after multimodality treatment, were treated with PDT. A complete or partial regression was achieved in all the patients. Photodynamic therapy for recurrent tumors could considerably upgrade the quality of life. The findings show the efficiency of photodynamic therapy as an organ-preserving treatment for vulvar tumors.

Лечение опухолей репродуктивной системы

Рак вульвы (РВ), являясь относительно редким заболеванием, тем не менее занимает 4-е место (3–4%) среди злокачественных опухолей женских половых органов. РВ преимущественно страдают женщины пожилого возраста, доля заболевших в возрасте старше 60 лет составляет не менее 75%, старше 70–80 лет – 35–40%. За последние 10–15 лет частота встречаемости РВ в структуре онкогинекологической патологии имеет тенденцию к увеличению с омоложением заболевших [1]. Несмотря на визуальную доступность для современной диагностики данного заболевания более половины больных поступают на лечение с местно-распространенными процессами, что снижает возможности радикальных методов лечения. По данным Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO), 5-летняя выживаемость больных РВ составляет всего 50,0%.

Многие аспекты лечения РВ до настоящего время остаются спорными. К ним относятся объем оперативного вмешательства, лучевой терапии, возможности комбинации хирургического, лучевого, лекарственного лечения и новых высокотехнологических методов, в частности фотодинамической терапии (ФДТ).

Клинический опыт показывает, что повышение радикальности хирургического вмешательства и применение комбинированной терапии повышают 5-летнюю выживаемость на 20%.

5-летняя выживаемость при комбинированном лечении II–III стадии РВ составляет 58,7%, при сочетанной лучевой терапии – 29% [2, 3]. Общая кумулятивная 5-летняя выживаемость больных колеблется, по данным разных авторов, от 31,7 до 62%.

Однако наблюдаемая в последние десятилетия тенденция омоложения и выявления ранних форм РВ *in situ* побуждает искать новые подходы в терапии данной патологии с разра-

боткой органосохраняющих методов лечения, снижающих частоту психоэмоциональных расстройств и улучшающих качество жизни, особенно у лиц молодого возраста.

Одним из перспективных методов лечения онкологических заболеваний в настоящее время является ФДТ. В последние годы ФДТ стала успешно применяться при целом ряде злокачественных новообразований, большинство из которых составляют опухоли кожи, языка, слизистой оболочки полости рта, нижней губы, гортани, мочевого пузыря, гениталий [4–7].

При ФДТ происходит селективное разрушение злокачественных новообразований благодаря избирательному накоплению предварительно введенного фотосенсибилизатора (ФС) и локальному воздействию лазерного облучения определенной длины волны [6]. Глубина повреждения тканей при ФДТ с использованием ФС I поколения (производные гематопорфирина) составляет 1,0 см, а при применении ФС II поколения (фталоцианины, хлорины) достигает 1,5–2,0 см. Более того, при ФДТ отсутствуют системная токсичность и лучевая нагрузка, поэтому ФДТ может применяться для лечения не только первичных опухолей, но и рецидивов и остаточных опухолей после лучевой терапии, 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 высоким риском развития 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

Таблица 1. Распределение больных плоскоклеточным ороговевающим РВ с учетом стадии заболевания и возраста

Возраст, годы	С т а д и я				Всего
	I	II	III	IV	
31–40		1			1
41–50		1			1
51–60		4			4
61–70	1	7			8
71–80	1	1	1	1	4
Старше 80	1	1			2
Всего (%)	3	15	1	1	20

(в частности – длительный период кожной фототоксичности).

В последние годы в качестве ФС стали активно использоваться хлорины и хлориноподобные соединения. Структурно хлорин представляет собой порфирин, но имеет на одну двойную связь меньше, что ведет к существенно большему поглощению на длинах волн 660–666 нм по сравнению с порфинами (630 нм), что в определенной степени увеличивает глубину проникновения света в ткани. После внутривенного введения фотосенсибилизаторов хлоринового ряда («Фотолон») максимальное количество препарата регистрируется через 2–3 ч, затем концентрация активного вещества медленно снижается и через 24 ч в крови обнаруживаются лишь следовые количества препарата, поэтому для хлоринов характерен непродолжительный период кожной фототоксичности.

Отмечено, что эффективность ФДТ напрямую зависит от гистологической структуры опухоли.

Наиболее часто встречающиеся гистологические варианты РВ – плоскоклеточный ороговевающий (70%) и плоскоклеточный неороговевающий (15,2%).

По данным Литовского онкологического центра, опухоли такой гистоструктуры достаточно чувствительны к ФДТ. Это позволяет надеяться, что внедрение ФДТ в практику в качестве компонента комбинированного лечения РВ позволит значительно улучшить прогноз заболевания.

Задачами настоящего исследования были разработка и оценка диагностической и лечебной эффективности ФДТ первичного очага у больных РВ с использованием ФС «Фотогем», «Фотосенс» и «Фотолон».

Материалы и методы

В отделении лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ РАМН с помощью ФДТ проведено лечение 20 больным РВ (I стадия – 3, II стадия – 15,

III – 1, IV – 1) в возрасте 32–83 лет с морфологически подтвержденным диагнозом плоскоклеточного ороговевающего рака (табл. 1).

Больных с первично установленным диагнозом было 16 (80%), с рецидивом заболевания, развившимся через 1,5–2 года после комбинированного лечения, – 4 (20%).

Распределение больных в зависимости от характера роста опухоли представлено в табл. 2. У 2 пациенток опухоль с экзофитным ростом менее 2 см в диаметре локализовалась на малой половой губе, у 3 – в области клитора, у остальных имели место поражения больших половых губ и задней спайки (табл. 3).

Критериями включения больных для проведения ФДТ были согласие больных на лечение, гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза, отсутствие отдаленных метастазов.

Противопоказания для проведения ФДТ включали некомпенсированные и субкомпенсированные заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы, кахексию, прорастание опухоли в нижнюю треть уретры, промежность, анус.

При проведении ФДТ в качестве ФС были использованы отечественные препараты «Фотогем» (5 больных), «Фотосенс» (10) и «Фотолон» (5).

ФС вводили внутривенно капельно в дозе 2,5; 0,5–0,8 и 1,7–2,5 мг/кг соответственно.

Флюоресцентную спектроскопию проводили на комплексе «LESA-6» (BIOSPEC, Москва).

В качестве источника излучения, возбуждающего флюоресценцию ФС в биологических тканях, использовалось излучение He-Ne-лазера (633 нм). Полученные путем точечных измерений спектры тканей центра и периферии опухоли, а также здоровой кожи анализировали по форме, величине и амплитуде сигнала. Определяли площадь интенсивности флюоресценции (S_2) и площадь отраженного от тканей лазерного излучения (S_1), а так-

же их отношение – индекс контрастности (S_2/S_1). Индекс контрастности позволял определять накопление ФС в тканях и оценивать распространение опухолевого процесса (рис. 1).

Реакцию опухоли на фотодинамическое воздействие оценивали непосредственно во время сеанса ФДТ, через 24 ч, 3 сут и затем ежедневно до резорбции опухоли.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от формы роста опухоли

Форма роста	Первичная опухоль	Рецидив заболевания
Экзофитная	11 (68,7)	
Эндофитная	3 (18,8)	
Инфильтративно-отечная	2 (12,5)	4
Всего	16 (100)	4

Примечание. Здесь и в табл. 3: в скобках – процент

Таблица 3. Локализация и размер опухоли

Размер опухоли, см	Локализация				Всего
	малая половая губа	клитор	большая половая губа	задняя спайка	
До 2	2	1			3
2–4		2	5	2	9
Больше 4			7	1	8
Всего	2 (10)	3 (15)	12 (60)	3 (15)	20 (100)

Кроме того, всем пациенткам 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 видеокамерой – «Камин-видео-3» (BIOSPEC, Москва). Контроль изображения и границ опухолевого процесса осуществляли в флуоресцентном рассеянном свете в технике сканирования (рис. 2).

Сеанс лазерного облучения опухоли проводился через 24–48 ч после введения «Фотогема» и «Фотосенса» на лазерных аппаратах ЛД 680–2000 (670 нм) и «Металаз» (630 нм), через 2–3 ч после введения «Фотолон» на лазерных аппаратах «Аткус-2» (662 нм) и «Ламеда» (662 нм) с плотностью мощности 200–400 мВт/см² с помощью гибких моноволоконных торцевых световодов и световодов с линзой.

Ввиду особой чувствительности зоны вульварного кольца с целью купирования болевого синдрома сеанс ФДТ проводится под эпидуральной анестезией. Катетеризация эпидурального пространства производится на уровне L_{III}–L_{IV}. По показаниям дополнительно могут назначаться наркотические анальгетики.

К опухолям подвели световую энергию от 300 до 600 Дж/см² в течение одного сеанса облучения с одного или нескольких полей в зависимости от клинической и морфологической формы, глущины инфильтрации опухоли.

Эффективность лечения оценивали по следующим параметрам:

- изменение размеров и формы опухоли;
- выраженность и длительность некротического периода;
- степень эпителизации изъязвленных поверхностей после отторжения некротических масс;
- динамика болевой и прочей симптоматики.

После сеанса ФДТ проводили местную противовоспалительную терапию.

Цитологическое исследование мазков с поверхности вульвы выполняли после завершения некротического периода и далее ежемесячно, биопсию с гистологическим исследованием – при подозрении на неизлеченность.

Оценка результатов ФДТ проводится по следующим критериям:

– **полная регрессия** – отсутствие видимого и пальпируемого очага с подтверждением в сомнительных случаях отсутствия опухолевых клеток цитологическим или гистологическим исследованием;

– **частичная регрессия** – уменьшение максимального размера опухоли не менее чем на 50% или видимое отсутствие опухоли, но обнаружение раковых клеток в цитологическом или биопсийном материале;

– **отсутствие эффекта** – уменьшение размера опухоли менее чем на 50%, состояние без уменьшения и увеличения размеров опухоли.

Результаты исследования и об- суждение

Непосредственно во время сеанса ФДТ отмечались выраженная экссудация, уменьшение размеров экзофитных опухолей, отечность тканей, признаки геморрагического некроза. Отечность ткани вульвы и длительность некротического периода зависели от размеров первичного очага и применяемого ФС.

Полное клиническое излечение первичной опухоли (полная регрессия) отмечено в 9 случаях из 17, частичная регрессия – в 6, отсутствие эффекта – в 2. В связи с этим данным пациенткам дополнительно через 3–4 нед после сеанса ФДТ проводился курс лучевой терапии: дистанционная статическая лучевая терапия электронным пучком на область вульвы в суммарной очаговой дозе (СОД) 30,0–50,0 Гр, а двум (ввиду распространения процесса на влагалище) – дополнительно внутриволостная гамма-терапия эндовагинальным эндостатом на аппарате АГАТ-ВУ, разовая очаговая доза 3,0 Гр, СОД 30,0 Гр.

Всем больным с первично выявленным заболеванием проводилась дистанционная гамма-терапия в статическом режиме на область регионарного метастазирования в СОД 50,0–60,0 Гр.

При рецидиве заболевания ФДТ позволила достигнуть клинического улучшения в виде уменьшения объема опухоли на 30–50%, снятия отека подлежащих тканей и снижения интенсивности болевого синдрома.

Независимо от стадии заболевания выживаемость на сроке наблюдения 1 год составила 65,7%, 2 года – 44,2%, 5-летняя – 36,16%.

Несмотря на хорошие результаты лечения наши исследования показали целесообразность формирования индивидуальных программ лечения РФ. Использование ФДТ в комплексной терапии РФ зависит от реальных и клинических условий и требует учета следующих факторов:

- клиническая стадия заболевания и степень резектабельности опухоли;
- первичность или рецидивность заболевания;
- соматическое состояние больной;

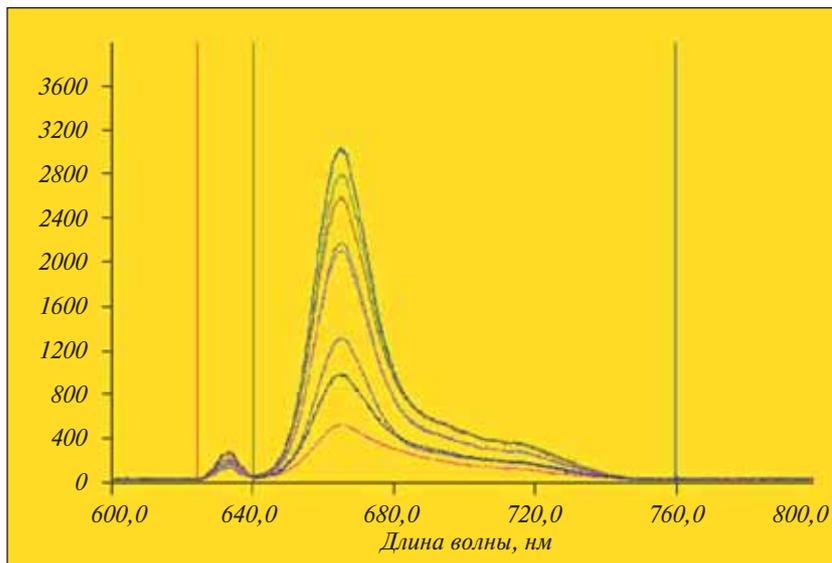


Рис. 1. Спектральное распределение ФС в тканях

- возможность и качество реализации лечения и последующей реабилитации больной;
- возможность комбинации с другими противоопухолевыми методами лечения, включая хирургический, лучевой и химиотерапевтический;
- возможность и необходимость системной лекарственной сопроводительной терапии;
- аппаратурно-медицинское оснащение.

На сегодняшний день неоспоримой является целесообразность использования ФДТ при карциноме вульвы 0 стадии (TisN0M0).

При I (T1N0M0), II (T2N0M0) и III (T1–3N0–1M0) стадиях ФДТ должна проводиться строго индивидуально в комбинации с традиционными методами лечения – хирургическим и/или лучевым, так как в данных ситуациях задача состоит в воздействии не только на визуализируемый опухолевый очаг, но и на зоны регионарного распространения. При IV стадии (T1–4N0–2M0–1) ФДТ может быть использована в экзвивитных случаях, преимущественно для

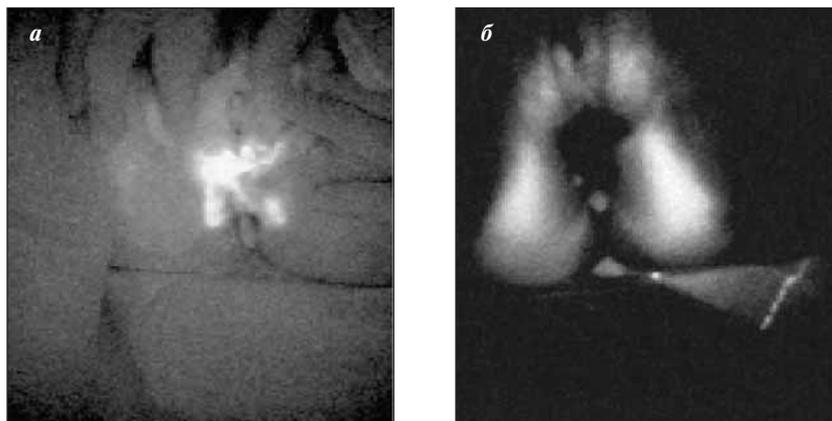


Рис. 2. Флюоресцентная визуализация до (а) и после (б) сеанса ФДТ

устранения каких-либо выраженных симптомов (боли, кровотечения).

При рецидивах РВ показания к проведению ФДТ должны быть определены с учетом предшествующих методов лечения, сроков их окончания, наличия или отсутствия осложнений от предыдущих методов лечения, морфологической структу-

ры и степени дифференцировки первичной опухоли и рецидива заболевания.

Таким образом, общая концепция применения ФДТ в лечении РВ определяется клинической стадией заболеваний, локализацией процесса, морфологической структурой опухоли, соматическим состоянием конкретной больной.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Жаров А.В., Важенин А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы. Челябинск; 2005.
2. Коган Е.А., Невольских А.А., Жарков Н.Н., Лошенов В.Б. Морфо- и патогенез повреждений злокачественных опухолей при фотодинамической терапии. Арх патол 1993;(6):73–6.
3. Новожилов М.В. Оптимизация лучевого компонента в лечении больных местнораспространенным раком вульвы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
4. Гамелия Н.Ф., Михалкин И.А. Световая терапия опухолей с применением фотосенсибилизаторов. Экспер онкол 1988;10(1):9–16.
5. Каплан М.А., Романко Ю.С., Евстегнеев А.Р. Фотодинамическая терапия некоторых локализаций злокачественных опухолей с помощью газового лазера. В кн.: Лазеры на парах меди и золота в медицине. М.; 1998. с. 55–62.
6. Castro D.J., Saxton R.E., Lufkin R.B. et al. Future directions of laser phototherapy for diagnosis and treatment of malignancies: fantasy, fallacy, or reality? Laryngoscope 1991;(6):1–10.
7. Pass N.I. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. J Natl Cancer Inst 1993;85(6):443–56.
8. Грипп И.Н. Совершенствование информационного обеспечения отделений лучевой диагностики. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск; 2006.
9. Леонов М.Г. Лучевое и комбинированное лечение больных раком вульвы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск; 2002.
10. Уйманов В.А. Внутритканевая гамма-терапия в сочетанном лучевом и комбинированном лечении больных раком вульвы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
11. Davis K.R. Photodynamic therapy in otolaryngology – head and neck surgery. Otolaryngol Clin North Am 1990;23(1):107–19.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Н.И. Лазарева, В.В. Кузнецов, В.М. Нечушкина, Т.И. Захарова, И.Р. Гагуа, Ж.А. Завольская

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Развитие медицины невозможно без широкого научного обобщения, т.е. попытки раскрытия сущности процессов, наблюдаемых при тех или иных патологических состояниях. В последние десятилетия активно изучались гистологические особенности злокачественных мезенхимальных и смешанных опухолей матки, пути метастазирования и прогностические факторы, что привело к определенным успехам в распознавании и лечении этой достаточно редкой патологии.

Термин «саркомы женских половых органов» является собирательным и объединяет несколько больших групп опухолей мезенхимального, нейроэктодермального и дизэмбриогенетического происхождения. Развитие женских половых органов считается основным направлением половой дифференцировки в эмбриогенезе и протекает в отсутствие каких-либо стимулирующих факторов. Первичные половые клетки образуются в стенке желточного мешка, они индуцируют пролиферацию окружающих клеток мезен-

химы, которая становится микроокружением, обеспечивающим нормальное развитие первичных половых клеток. Соединительнотканная основа эндометрия и миометрий развиваются из мезенхимы, окружающей маточно-влагалищный канал. Обращает на себя внимание тот факт, что все женские половые органы содержат значительное количество мезенхимальной ткани: ее пропорция к эпителиальной составляет 95:5. При этом менее 5% опухолей гениталий являются мезенхимальными, а 95% – эпителиальными.

Функция женских половых органов регулируется нервной и эндокринной системами, циклической секрецией половых гормонов.

Лейомиома матки (ЛМ) – наиболее часто встречающаяся доброкачественная мезенхимальная опухоль у женщин. Для большинства больных миомой матки характерна гиперэстрогения, что подтверждается высокой частотой гиперпластических процессов эндометрия и гиперплазией тека-ткани яичников. В условиях