



УДК: [617.51+617.53]:616-006.04:615.849.19

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПАЛЛИАТИВНОМ И РАДИКАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛОРОРГАНОВ

С. А. Карпищенко, М. А. Рябова, М. Ю. Улупов, Н. Л. Петров

PHOTODYNAMIC THERAPY IN PALLIATIVE AND RADICAL TREATMENT OF ENT CANCER

S. A. Karpischenko, M. A. Ryabova, M. J. Ulupov, N. L. Petrov

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад.

И. П. Павлова» Минздрава России

(Зав. каф. оториноларингологии с клиникой – проф. С. А. Карпищенко)

Лечение злокачественных новообразований ЛОР-органов является актуальной проблемой современной онкологии. Поздняя диагностика, сложность анатомического строения головы и шеи, близость жизненно важных структур существенно затрудняют применение традиционных методов онкологического лечения. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – относительно новый перспективный метод противоопухолевого лечения, отличающийся малой инвазивностью и хорошими функциональными результатами. В статье представлен наш 6-летний опыт применения как дистантной, так и интерстициальной ФДТ в радикальном и паллиативном лечении рака ЛОР-органов, предложены наиболее предпочтительные, на наш взгляд, режимы и варианты применения ФДТ.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, рак ЛОР-органов.

Библиография: 9 источников.

ENT cancer treatment is an actual problem of contemporary oncology. Late diagnosis, complex anatomy of head and neck, close proximity of vital structures in this region lead to difficulties in application of conventional oncologic methods of cancer treatment. Photodynamic therapy (PDT) is a relatively new perspective treatment modality in oncology which is minimally invasive and is characterized by good functional results. Our 6-years experience in radical and palliative PDT of ENT cancer and PDT parameters which are most preferable according to our opinion are presented in this paper.

Key words: photodynamic therapy, ENT cancer.

Bibliography: 9 sources.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями ЛОР-органов в России в 2009 году составила 8,5 на 100 000 населения, удельный вес среди других злокачественных новообразований – 2,4% [3]. В 60–70% случаев больные начинают получать специализированную помощь по поводу рака ЛОР-органов лишь в 3–4 стадиях [1]. Одной из основных причин столь поздней диагностики является бессимптомность течения опухолей на ранних стадиях, которая связана с особенностями их анатомии. Позднее начало лечения, сложность анатомического строения органов головы и шеи приводят к тому, что многие хирургические операции по поводу злокачественных новообразований этой области приводят к стойким косметическим и функциональным дефектам. Химиолучевое лечение сопряжено с множеством осложнений, таких как нейтропения, электролитные нарушения, мукозит, хондрорадионекроз, аспирационный синдром и дисфагия [5].

Фотодинамическая терапия – относительно новый метод лечения заболеваний как опухолевой, так и неопухолевой природы. В основе ее лежит взаимодействие света определенной длины волны с молекулами фотосенсибилизатора (ФС), предварительно введенного в опухоль. В присут-

ствии достаточного количества кислорода происходят фотохимические реакции с образованием высокоактивных форм кислорода и свободных радикалов, которые вызывают гибель опухоли. Избирательность накопления ФС в опухолевой ткани и возможность точного подведения света к опухоли позволяют минимально повреждать окружающие ткани, обуславливая хорошие функциональные результаты лечения [7]. В литературе не отмечено развития резистентности при повторении сеансов ФДТ [9]. Метод ФДТ имеет ограничения:

- глубина воздействия зависит от проникаемости тканей для света и составляет 3–5 мм (для красного света);

- сложности дозиметрии света (по мере удаления от источника плотность мощности световой энергии падает);

- зависимость активности фотохимических реакций от насыщения ткани опухоли кислородом [8].

Интерстициальная ФДТ (иФДТ), при которой источник света погружается в толщу опухоли, позволяет преодолевать ограничения, накладываемые проникаемостью тканей для красного света, и лечить более крупные или глубоко распо-



женные новообразования. Несмотря на обнадеживающие результаты ФДТ опухолей различной локализации, по данным литературы, ее роль в лечении новообразований ЛОР-органов требует дальнейшего изучения.

Цель исследования. Оработка методики ФДТ и оценка ее возможности в радикальном и паллиативном лечении злокачественных новообразований ЛОР-органов.

Пациенты и методы. В исследование были включены пациенты со злокачественными новообразованиями ЛОР-органов, которые находились на лечении в клинике оториноларингологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с сентября 2006 г. по ноябрь 2012 г.: 14 мужчин и 7 женщин в возрасте от 28 до 72 лет. У всех больных был плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки.

По характеру патологии и по способу ФДТ все больные были разделены на три группы:

- группа 1 – больные с ограниченными формами рака гортани, которым ФДТ проводили в сочетании с лазерным микрохирургическим удалением опухоли в целях радикального лечения;
- группа 2 – больные с распространенным раком ЛОР-органов, которым ФДТ выполняли с паллиативной целью;
- группа 3 – больные с распространенным раком ЛОР-органов, которым с паллиативной целью выполнялась и ФДТ.

В 1-ю группу вошли 12 пациентов с раком гортани – 7 мужчин и 5 женщин в возрасте от 28 до 72 лет. В 4 случаях был диагностирован рак T1N0M0, в 8 – T2N0M0. У всех пациентов диагноз был установлен впервые.

Во 2-ю группу вошли 7 пациентов – 5 мужчин и 2 женщины в возрасте от 45 до 67 лет. Гистологические типы опухолей: в 2 случаях – низкодифференцированный плоскоклеточный рак, в 3 случаях – умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак, в 2 случаях – плоскоклеточный рак с ороговением. У 3 пациентов – первичный рак среднего отдела глотки (T3N2M0, T3N1M0, T4N1M0), леченный химиотерапевтическим и лучевым способами, у 1 – рецидив рака гортани после экстирпации гортани и лучевого лечения, у 1 – рецидив рака среднего отдела глотки после левосторонней тонзиллэктомии, лучевой терапии, 8 курсов полихимиотерапии, у 1 – рак подскладчатого отдела гортани T4N0M0, у 1 – рецидив рака верхнечелюстной пазухи, прорастающий в носо- и ротоглотку, с метастазами в лимфоузлы шеи с двух сторон после операции по Денкеру–Муру с последующим химиолучевым лечением, краниофациальной блок-резекции слева с лучевой терапией. Основными жалобами, предъявляемыми пациентами, были боль и затруднение при глотании, связанные с обширным

поражением глотки опухолью, общее недомогание, слабость, отсутствие аппетита, снижение массы тела. Болевой синдром до лечения и спустя 1 месяц после ФДТ оценивался в баллах: 0 баллов – отсутствие болевого синдрома; 1 балл – незначительный болевой синдром, не требующий приема анальгетиков, не ограничивающий прием пищи; 2 балла – умеренный болевой синдром, купирующийся приемом ненаркотических анальгетиков, не ограничивающий прием пищи; 3 балла – выраженный болевой синдром, полностью не купирующийся приемом ненаркотических анальгетиков, ограничивающий прием твердой пищи; 4 балла – выраженный болевой синдром, требующий приема наркотических анальгетиков, питания через назогастральный зонд. До проведения ФДТ средний балл в этой группе пациентов составил $2,2 \pm 1$.

В 3-ю группу вошли 4 пациента мужского пола в возрасте от 53 до 71 года с объемными злокачественными образованиями на шее. У первого пациента имелся рецидив рака гортани после химиолучевого лечения и экстирпации гортани, располагавшийся на передней поверхности шеи выше и правее трахеостомы. Диаметр его, по данным УЗИ шеи, составлял около 2 см. У второго – рак гортани T4N2M0 после химиолучевого лечения. Метастаз на шее располагался над яремной вырезкой, был плотно спаян с кожей и подлежащими тканями, диаметр его, по данным компьютерной томографии и УЗИ шеи, составлял 3,5 см. У третьего пациента с раком среднего отдела глотки T3N2M0, леченным химиолучевым способом, метастаз размерами 3,5x3x3 см располагался в верхней трети шеи справа. У четвертого пациента рецидив рака гортани после экстирпации гортани и лучевого лечения размерами 3x3 см располагался на передней поверхности шеи выше трахеостомы. По данным патоморфологического исследования во всех случаях был диагностирован умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак. Первый пациент жалоб не предъявлял. У второго пациента был болевой синдром в 1 балл, у третьего и четвертого – 2 балла.

Двое пациентов были включены и во 2-ю, и в 3-ю группы, так как одновременно имели опухоли в глотке и объемные образования на шее (регионарные метастазы).

Методы обследования. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, стандартный оториноларингологический осмотр, общепринятые клиничко-лабораторные и инструментальные методы. Для оценки локализации опухоли под местной аппликационной анестезией Sol. Lidocaini 10% выполняли трансназальную фибронозофаринголарингоскопию. Состояние регионарных лимфатических узлов оценивали при ультразвуковом исследовании шеи. В 10 случаях



выполняли мультиспиральную компьютерную томографию, в 3 случаях – магнитно-резонансную томографию.

Методика проведения ФДТ. 22 пациентам, вошедшим в исследование, было проведено 30 сеансов ФДТ, из которых 12 сеансов – по поводу начальных стадий рака гортани, 9 – распространенного рака ЛОР-органов и 9 сеансов иФДТ с паллиативной целью – по поводу злокачественных новообразований на шее. В качестве ФС использовали отечественные препараты второго поколения из группы хлоринов. ФС вводили внутривенно капельно на 250 мл физиологического раствора. Интервал между окончанием введения ФС и началом лазерного облучения варьировал от 30 мин до 3 ч. Доза ФС на килограмм массы тела колебалась от 0,6 до 1,7 мг/кг. Облучение проводили в постоянном режиме как с использованием специальных рассеивающих наконечников (микролинза, цилиндрический диффузор), так и оголенным кварцевым световодом с ровным сколом на конце. Выходная мощность варьировала от 0,3 до 2 Вт. Суммарная доза света составляла от 150 до 450 Дж/см². Во всех случаях ФДТ выполнялась под общей анестезией. Оперативные вмешательства и ФДТ проводились под контролем операционного микроскопа. В качестве режущего инструмента использовался полупроводниковый хирургический лазер отечественного производства с длиной волны 810 нм на мощности 7–10 Вт. Реактивные воспалительные явления и противоопухолевый эффект при локализации очага в гортани и трахее оценивались при фиброларинготрахеоскопии, в глотке – при фарингоскопии, при объемных образованиях на шее – с помощью УЗИ.

Двенадцати пациентам из первой группы было проведено по одному сеансу ФДТ. В 5 случаях ФДТ проводилась интраоперационно сразу после иссечения опухоли, в 8 – спустя 2–4 недели после хирургического вмешательства. После лазерного иссечения опухоли перед ФДТ раневая поверхность механически очищалась от карбонизата. Семи пациентам из второй группы выполнено 9 сеансов дистантной ФДТ: больным с новообразованиями в глотке – по 1 сеансу, больной с раком гортани – 3 сеанса с интервалом 3 недели. Пациентам с поражением глотки непосредственно перед ФДТ в целях циторедукции выполнялось максимально возможное лазерное иссечение опухоли. Эффект лечения оценивался путем сравнения уровней болевого синдрома у больных при поступлении и через 1 месяц после ФДТ. Значимость различий оценивалась по критерию Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Пациентке с раком гортани хирургическое вмешательство не проводилось, спустя 2 недели после третьего сеанса ФДТ на

аппарате «Рокус АМ» ей был проведен курс телегамматерапии (СОД 60 Гр). В 3-й группе 9 сеансов иФДТ было выполнено 4 пациентам: 1 – 5 сеансов, 1 – 2, оставшимся 2 пациентам – по 1 сеансу. В 2 случаях при проведении иФДТ световод без наконечника непосредственно вводили в опухоль через просвет иглы для внутривенных инъекций. Остальные 7 сеансов проведены по предложенной нами методике с катетером [2]. В 2 случаях использовали кварцевый световод с цилиндрическим диффузором длиной 3 см. В толщу опухоли под контролем УЗИ на равном расстоянии друг от друга вводили три прозрачных пластиковых катетера диаметром 18g для пункции периферических вен. После удаления иглы катетер промывали 0,5–1 мл физиологического раствора для исключения контакта крови со световодом. Затем в просвет каждого катетера помещали кварцевое волокно таким образом, чтобы его конец не выступал за пределы катетера. При использовании световода без диффузора опухоль облучали последовательно из нескольких точек (от 3 до 5).

Результаты. Ни в одном случае не было зафиксировано побочных реакций, связанных с введением ФС. После 6 сеансов ФДТ из 30 (у 6 пациентов) наблюдалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр в течение 3–5 дней. Болевой синдром в зоне воздействия отсутствовал в 6 случаях из 30, в 12 случаях был незначительным (1 балл), в 8 – умеренным (2 балла), в 4 – выраженным (3 балла). Длительность болевого синдрома варьировала от 3 дней до 3 недель. Выраженность болевого синдрома и температурная реакция зависели не только от режима ФДТ (мощность, экспозиция, площадь лазерного воздействия), но и от особенностей зоны облучения. Так, наиболее чувствительными оказались вестибулярный и подскладочный отделы гортани, менее чувствительны – голосовой отдел гортани, глотка и трахея. Минимальным был болевой синдром при иФДТ объемных новообразований на шее. Ни в одном из случаев ФДТ не привела к развитию стеноза верхних дыхательных путей. Интервал между моментом окончания введения ФС и началом облучения оказывал влияние на выраженность реакции и результат ФДТ. В 6 сеансах ФДТ из 30, когда он составил 3 ч, эффективность процедуры и реактивные воспалительные явления были меньше, чем в случаях с интервалом менее 2 ч.

Характер и динамика изменений в тканях после ФДТ не отличались от описанных в литературе [4]. К концу облучения наблюдали отек мягких тканей в зоне воздействия, участки кровоизлияний в ткань опухоли. Воспалительные явления достигали максимума на 2–3-е сутки. После отторжения некротизированной ткани рана заживала под налетом фибрина. Эпителизация наступала через 2–6 недель.



В 1-й группе пациентов при отсроченной ФДТ (8 сеансов) в послеоперационном периоде болевой синдром составил 0–1 балл. Реактивные воспалительные явления были выражены минимально. Более выраженные воспалительные явления и болевой синдром в 2–3 балла наблюдались в группе больных с интраоперационной ФДТ (5 сеансов), что могло быть связано с активацией ФС в слизистой оболочке ярким светом от операционного микроскопа. Явлений стеноза гортани не наблюдалось. Выраженность реакции объяснялась высокими дозами света (более 300 Дж/см²) и ФС (1,7 мг/кг), а также попаданием в зону облучения части вестибулярного отдела гортани из-за распространения на него опухоли. В 11 (92%) из 12 случаев достигнута ремиссия. Сроки наблюдения составили от 2 до 71 месяца. У пациентки В., 64 лет, с раком гортани T2N0M0, через 2 месяца после ФДТ при фиброларингоскопии был выявлен продолженный рост опухоли. Больная была направлена на лучевое лечение. В остальных случаях получены хорошие функциональные результаты в отношении глотания, голосовой и дыхательной функций. Эпителизация раны и полное стихание реактивных воспалительных явлений при отсроченной ФДТ наступали через 2–3 недели, при интраоперационной ФДТ – через 4–6 недель. Даже в случаях с выраженными воспалительными явлениями послеоперационная рана заживала без избыточного рубцевания.

Все больные из 2-й группы удовлетворительно перенесли ФДТ. Эффект лечения заключался в уменьшении болевого синдрома и улучшении глотания, что было достигнуто у всех больных. До лечения болевой синдром в среднем составлял $2,2 \pm 1$ балл, при контрольном осмотре через 1 месяц – $1,2 \pm 0,7$ балла. Различия оказались достоверны ($p = 0,043$). У пациента Б., 50 лет, с раком среднего отдела глотки T3N1M0 в результате лечения полностью купировался болевой синдром (до лечения составлял 3 балла), исчез тризм жевательной мускулатуры. У пациентки С., 63 лет, с раком гортани T4N0M0 в результате 3 сеансов ФДТ и последующей лучевой терапии был достигнут полный регресс опухоли. Больная наблюдается в течение 4,5 года без признаков опухолевого роста.

У всех пациентов 3-й группы болевой синдром в послеоперационном периоде был выражен незначительно (1 балл). Местно реакция на иФДТ проявлялась умеренным отеком и гиперемией кожи над опухолью. В 1 случае был получен полный регресс опухоли по данным УЗИ, в 1 – составил около 20%, в остальных случаях противоопухолевый эффект заключался в прекращении роста новообразования на 2–3 месяца (до ФДТ наблюдался прогрессирующий рост опухоли). Сроки наблюдения составили от 4 месяцев до 4,5 лет. Пациенту М., 70 лет, с расположенным на передней поверхности шеи рецидивом рака гортани диаметром 20 мм было проведено 5 сеансов иФДТ: 3 сеанса – с интервалом в 3 недели, 2 – через 5 месяцев после третьего (с интервалом 1 месяц). Первые 2 сеанса выполняли по методике без катетера. При проведении облучения на мощности 0,5 Вт обращало на себя внимание падение яркости красного свечения через 2–3 мин после его начала. После облучения волокно с трудом извлекалось из тканей, на конце его имелся нагар. Через 3 недели после окончания 2-го сеанса иФДТ размеры опухоли по УЗИ несколько увеличились и составили 25х25 мм. Третий сеанс проводился по методике с катетером. Выходная мощность составляла 400 мВт, доза света – 200 Дж на каждую точку облучения. К концу облучения наблюдались умеренный отек и гиперемия мягких тканей в зоне воздействия, которые исчезли через 3–4 дня. В течение суток после процедуры больной жаловался на дискомфорт в области опухоли на шее, усиливающийся при глотании. По данным УЗИ было отмечено появление неоднородности эхоструктуры образования. При контрольном УЗИ шеи через 2 месяца размеры опухоли остались прежними – 25х25 мм. К моменту проведения четвертого сеанса размеры опухоли увеличились до 30х40 мм. По методике и параметрам 4-й и 5-й сеансы были аналогичны 3-му. В результате рост опухоли был остановлен еще на 2 месяца. К этому моменту соматический статус пациента позволил выполнить радикальное хирургическое лечение. Пациент наблюдается до настоящего момента без признаков опухолевого роста.

Выводы

1. Проведение фотодинамической терапии (ФДТ) после лазерной эндоскопической резекции гортани при раке начальных стадий не влияет негативным образом на течение послеоперационного периода и не ухудшает функциональные результаты лечения, повышает надежность результатов.
2. Сочетание ФДТ с лазерной резекцией распространенных злокачественных опухолей глотки с паллиативной целью позволяет существенно уменьшить болевой синдром у этой категории больных и, как следствие, улучшить качество их жизни.
3. Интерстициальная фотодинамическая терапия – малотравматичная, эффективная методика, которая может быть использована в качестве одного из вариантов паллиативного лечения злокачественных новообразований головы и шеи.



ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ причин запущенности больных со злокачественными новообразованиями ЛОР-органов в Москве / А. М. Сдвижков [и др.] // Вестн. оторинолар. – 2008. – № 2. – С. 42–45.
2. Внутритканевая фотодинамическая терапия в лечении новообразований шеи / С. А. Карпищенко [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. – 2010. Приложение 1. – Т. 31, № 3. – С. 39–39.
3. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов [и др.]. М.: МНИОИ им П. А. Герцена, 2011. – 259 с.
4. Кочнева Е. В. Результаты II фазы клинического исследования фотосенсибилизатора радахлорин у больных базально-клеточным раком кожи, проведенного в Челябинской городской клинической больнице № 1 // Рос. биотерапевт. журн. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 92–95.
5. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer / N. P. Nguyen [et al.] // Ann. Onc. – 2004. – Vol. 15. – P. 383–388.
6. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis / M. Machtay [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, N 21. – P. 3582–3589.
7. Henderson B. W., Dougherty T. J. How does photodynamic therapy work? // Photochem. Photobiol. – 1992. – Vol. 55, N 1. – P. 145–157.
8. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects / K. Plaetzer [et al.] // Lasers Med. Sci. – 2009. – Vol. 24, N 2. – P. 259–268.
9. Photosensitizers in clinical PDT / R. R. Allison [et al.] // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2004. – Vol. 1, issue 1 – P. 27–42.

Карпищенко Сергей Анатольевич – докт. мед. наук, профессор, зав. каф. оториноларингологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; тел.: 8-812-499-70-19, e-mail: karpischenkos@mail.ru

Рябова Марина Андреевна – докт. мед. наук, профессор каф. оториноларингологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; тел.: 8-812-499-70-19, e-mail: marinaryabova@mail.ru

Улупов Михаил Юрьевич – врач клиники оториноларингологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. тел.: 8-812-499-71-76, 8(911)-8-812-294-23-09; e-mail: mike.ulupov@gmail.com

Петров Николай Леонидович – врач клиники челюстно-лицевой хирургии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; тел.: 8-812-499-71-78.

УДК 616.284-002.3-089.168.1: 615.28(571.122)

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА С ПОМОЩЬЮ ТИМПАНОДИАЛИЗА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У НАСЕЛЕНИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Н. А. Конаков¹, Н. В. Ерёмина²

IMPROVEMENT OF SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC PURULENT OTITIS MEDIA AMONG THE POPULATION OF THE FAR NORTH THROUGH TYMPANODIALIZ IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

N. A. Konakov, N. V. Eremina

¹ ГМУЗ «Пыть-Яхская окружная больница», г. Пыть-Ях, Ханты-Мансийский автономный округ (Главный врач – канд. мед. наук В. А. Гильванов)

² ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Ректор – лауреат Гос. премии РФ, дважды лауреат премии Правительства РФ, засл. деят. науки РФ, акад. РАМН, проф. Г. П. Котельников)

Для повышения эффективности санирующего хирургического вмешательства на ухе у больных хроническим гнойным средним отитом, проживающих в районах Крайнего Севера, разработан и применен метод комплексного лечения, предусматривающий проведение тимпаноидиализа в ближайший после-