

ПРОТОКОЛ № 437 ЗАСЕДАНИЯ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА (24 апреля 1997 г.)

Председатели — проф. А. И. Пирогов, проф. В. В. Шенталь
Секретари — канд. мед. наук С. М. Волков, И. В. Решетов

ПОВЕСТКА ДНЯ

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ — НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗЛОКА- ЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является принципиально новым методом в лечении злокачественных опухолей, основанным на способности ряда веществ, так называемых фотосенсибилизаторов (ФС), селективно накапливаться в ткани опухолей и при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать образование синглетного кислорода, свободных радикалов, которые оказывают цитотоксический (противоопухолевый) эффект. Метод ФДТ выгодно отличается высокой избирательностью поражения опухоли, отсутствием тяжелых местных и системных осложнений. Существенным побочным эффектом ФДТ является повышение кожной чувствительности к прямому солнечному свету как следствие накопления в коже ФС, что приводит к необходимости соблюдения щадящего светового режима. Достоинством метода является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флюоресцентной диагностики (ФД).

Первые сообщения о ФДТ относятся к началу века. А в 60—70-х годах (R. Lipson, K. Weinskaupf) метод был применен в практических исследованиях для диагностики и лечения больных с злокачественными опухолями. Дальнейшее развитие ФДТ тесно связано с развитием лазерной техники. В 1980 г. Т. Dougherty использовал аргоновый лазер (длина волны 630 нм) и световоды для лечения опухолей кожи. Совершенствование средств доставки излучения сделало возможным проведение ФДТ опухолей легких, пищевода, желудка, мочевого пузыря, матки. В 1984 г. при фракционировании гематопорфиринов Т. Dougherty выделил смесь эфиров дигематопорфирина, ставшую основой для ФС первого поколения — фотофрина (отечественный аналог — фотогем). Недостатками этих ФС являются небольшая терапевтическая эффективность (глубина проникновения лазерного излучения 630 нм в ткани менее 0,5 см), фототоксическое действие, высокая стоимость. В начале 80-х годов начались интенсивные работы по созданию ФС второго поколения, в том числе и на основе производных фталоцианина, являющегося структурным аналогом порфирина. Фталоцианины имеют ряд преимуществ: относительно простая и дешевая технология производства, химическая стабильность и воспроизводимость состава, высокая фотодинамическая активность в красной области спектра, наличие интенсивного максимума поглощения в более длинноволновой части спектра, в связи с чем они должны быть более эффективны при лечении крупных опухолей. В России в ГНЦ РФ НИОПИК создан новый сенсибилизатор фотосенс (сульфированный фталоцианин алюминия), и в настоящее время начата II фаза клинических испытаний препарата. Исследования по ФД и ФДТ опухолей проводятся с 1994 г. в рамках комплексной научно-технической программы согласно постановлению Правительства Москвы в нескольких медицинских центрах: ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, МНИОИ им. П. А. Герцена, ГНЦ лазерной медицины и ММА им. И. М. Сеченова. В декабре 1996 г. в рамках I Съезда онкологов СНГ проведена международная конференция «Порфирины и родственные соединения в перспективных методах лечения опухолей», на которой обсуждались вопросы как клинического применения ФДТ, так и пер-

спективы исследований в области синтеза новых сенсибилизаторов, модификации имеющихся препаратов.

Доклад

*Е. Ф. Странадоко, О. К. Скобелкин, Г. Н. Воронцов,
А. Ф. Миронов, Н. А. Маркичев, М. В. Рябов*

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИ- МЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

*ГНЦ лазерной медицины Минздрава РФ; ГНЦ РФ
НИИ органических продуктов и красителей; Москов-
ская академия тонкой химической технологии им. М.
В. Ломоносова*

Пятилетний (1992—1997) опыт ГНЦ лазерной медицины включает наблюдение 288 больных с первичными злокачественными опухолями, рецидивами и метастазами. ФДТ были подвергнуты 1210 опухолевых очагов. В некоторых случаях рака кожи ФДТ проводилась на 30—40 очагов. До назначения ФДТ больным проводилось лечение (неэффективное) традиционными методами либо таковое оказывалось невозможным из-за тяжелых сопутствующих заболеваний. Накопленный опыт охватывает сроки наблюдения от 2 мес до 5 лет. ФДТ была эффективна у 94,4% больных. Абсолютной резистентности опухолей к ФДТ не отмечено. Частичная резорбция отмечена в 38,2%, а полная — в 56,2% случаев. Наилучшие результаты ФДТ получены при первично-множественном раке кожи, внутрикожных метастазах меланомы, а также при раке языка, слизистой оболочки полости рта, нижней губы. Несомненную эффективность ФДТ подчеркивают малый риск осложнений, возможность ее амбулаторного проведения, выраженный экономический эффект.

Доклад

*Е. Ф. Странадоко, М. И. Гарбузов, Н. А. Маркичев,
М. В. Рябов*

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВ- НЫХ И «ОСТАТОЧНЫХ» ОПУХОЛЕЙ ОРОФА- РИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ В АМБУЛАТОР- НЫХ УСЛОВИЯХ

ГНЦ лазерной медицины Минздрава РФ

Как известно, у 15—35% больных с опухолями орофарингеальной области возникают рецидивы. ФДТ в этих случаях может стать эффективным методом лечения. За 1992—1996 гг. ФДТ проведена амбулаторно 26 больным с злокачественными опухолями языка, слизистой оболочки полости рта, нижней губы. ФДТ проводилась с использованием ФС фотогем и фотосенс на лазерных установках «Иннова-200», «Яхрома-2», «Метахрон» источником света длиной волны 670 нм. Эффективность лечения оценивали через 4—6 нед после окончания ФДТ. У 15 (57,7%) больных достигнута полная, у 7 (26,9%) — частичная резорбция опухоли. Не отмечено эффекта у 4 (15,4%) больных, но в этих случаях опухоль все же уменьшалась в размерах; это позволяет заключить, что абсолютной резистентности опухолей к ФДТ не наблюдалось.

Главной причиной неполной резорбции опухолей может быть сохранение части опухолевых клеток среди рубцов в зоне рубцово-склеротических изменений и нарушениях кровоснабжения после ранее проведенной лучевой терапии. Добиться эффекта в таких случаях возможно при повторных курсах и более жестких параметрах ФДТ (увеличение дозы ФС и плотности энергии).

Следует отметить хороший косметический и функциональный эффект ФДТ. Как правило, на месте резорбировавшейся опухоли оставался «нежный» белесоватый рубец. Не наблюдалось несмыкания губ либо дисфагии после ФДТ рака нижней губы и языка. Проведение ФДТ амбулаторно сопряжено с минимальным риском осложнений и может дать значительный экономический эффект.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

Отсутствие эффекта ФДТ в ряде случаев объясняется биологическими особенностями организма либо техническими условиями проведения лечения, когда эффект не может реализоваться в измененных тканях, в рубцах.

Осложнений ФДТ, которые повлекли какие-либо последствия, не отмечено.

ФДТ не является «сезонным» методом. Лечение может проводиться в любое время года, летом, однако, больные получают рекомендации не находиться на солнце, избегать инсоляции.

ПРЕНИЯ

В выступлениях отмечено, что развитие метода задерживалось в СССР из-за отсутствия отечественных ФС. Импортные были дороги. Развитие материальной базы, наличие аппаратуры и препаратов позволяет рекомендовать ФДТ для практического здравоохранения.

Доклад

В. В. Соколов, В. И. Чиссов, Е. В. Филоненко, Л. В. Телегина, Е. С. Карпова, Д. Г. Сухин

РЕЗУЛЬТАТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАННИХ ФОРМ РАКА БРОНХОВ, ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА

МНИОИ им. П. А. Герцена

Проведена ФДТ 71 больного по поводу 77 опухолей — ранних форм (Tis—1N0M0) рака бронха (24 больных), пищевода (21), желудка (26), при этом число опухолей бронхов составило 30 ввиду множественности поражения. Лечение проводили с использованием ФС фотогем и фотосенс, лазерных установок «Яхрома-2» и «Альфа-фотосенс».

Непосредственные результаты лечения оценивали через месяц, в том числе по данным рентгеноэндоскопического, ультразвукового и морфологического исследований. ФДТ сопровождалась осложнениями у 9 больных — рубцовыми стриктурами пищевода (5) и острой, в первые 3 сут, бронхиальной обструкцией (4). Частичная и полная регрессия отмечена в 22,1 и 77,9% случаев.

Из 17 больных с частичной регрессией опухоли 4 человека были оперированы через 1—3 мес, 13 больным продолжена многокурсовая ФДТ (до 9 курсов) с 1—3-месячными интервалами. При ФДТ отмечена стабилизация процесса в течение 1—4 лет. Полная регрессия получена в отношении 60 (77,9%) опухолей: при раке легкого в 90%, пищевода в 76,2%, желудка в 65,4% случаев. Через 8—11 мес у 7 (13%) из 54 больных диагностирован рецидив в зоне ФДТ (при раке бронха у 1, пищевода у 3, желудка у 3 больных). Причинами рецидива могли быть недооценка площади опухолевого поражения и недостаточная глубина некроза в зоне фотодинамического воздействия. В связи с рецидивом проводили повторные курсы ФДТ (4 больных), сочетанную лучевую терапию (1), эндоскопическую электродеструкцию (2). У 5 из 7 больных удалось добиться полной регрессии рецидива.

Таким образом, результаты подтверждают высокую эффективность ФДТ как самостоятельного метода, а также перспективность ФДТ как одного из этапов комбинированного лечения при злокачественных опухолях. Метод показан прежде всего при высоком риске осложнений хирургического лечения (у больных пожилого возраста, со сниженными резервами адаптации), а также при первичной множественности опухолей.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

Опыт сочетания ФДТ с лучевой терапией обобщается.

ПРЕНИЯ

Опыт ОНЦ и МНИОИ во многом совпадает. Очевидно, что при поражениях, ограниченных слизистым и подслизистым слоем, возможно добиться излечения. При более глубоких поражениях требуется упорное продолжительное лечение.

Доклад

В. В. Шенталь, Е. Г. Вакуловская, Ю. П. Кувишинов, Б. К. Поддубный, Н. А. Абдулин, А. И. Пачес, Н. Е. Единак, Ю. В. Букин, В. А. Драудин-Крыленко, Т. Т. Кондратьева, Ю. В. Буйденко, Т. Д. Таболинская, В. Л. Любаев, В. П. Бойков

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

ФД и ФДТ проведены у 99 больных. В качестве ФС использовали фотосенс и фотогем (78 и 21 наблюдение соответственно). У 17 больных имелись первично-множественная опухоли. ФДТ проводилась у больных раком кожи, волосистой части головы, слизистой оболочки полости рта, нижней губы, ротоглотки (включая папилломатоз гортани, меланому кожи лица), а также раком желудка, легких, молочной железы, мочевого пузыря. Длительность наблюдения составила от 3 мес до 3 лет.

В начале исследований фотосенс вводили внутривенно в дозах, рекомендованных ГНЦ РФ НИОПИК: 2—2,5 мг/кг массы тела. Выявленная в результате этого этапа длительная фототоксичность препарата (до 4 мес) привела к уменьшению дозы вводимого фотосенса (0,5—1 мг/кг массы тела), изменению режима облучения.

В качестве источника лазерного излучения были апробированы и использовались следующие установки: диагностическая установка ДЭСА-4, 5, криптоновый лазер, квантоскоп, импульсно-периодический лазер на алюминате иттрия с накачкой во вторую гармонику, лазеры на красителях. Волоконно-оптические катетеры, используемые для ФД и ФДТ, имели разную конструкцию дистального конца, что позволяло производить одновременно диагностику и облучение.

За время исследования были разработаны методики поверхностного, интерстициального облучения или их комбинации. Доза лазерного облучения за один сеанс — не менее 50 Дж/см² при плотности мощности 50—450 мВт/см².

В результате ФДТ с фотосенсом выраженная регрессия опухоли была получена у 81% больных: полная регрессия была отмечена у 51,5%, частичная — у 39,5% больных. Наибольшая эффективность ФДТ была отмечена при лечении рака кожи, внутрикожных метастазов рака молочной железы (до 87—90% полных регрессий). У больных раком нижней губы, раком желудка отмечено 60% полных регрессий.

Специфичным побочным действием всех ФС является длительное повышение чувствительности кожи к прямому солнечному свету. У всех больных введение фотосенса в рекомендованных разработчиком дозах (2—2,5 мг/кг массы тела) вызвало подобное повышение чувствительности кожи, приведшее к развитию гиперпигментации открытых участков тела. В первые недели после введения ФС наблюдались «ожоги» и дерматиты открытой поверхности тела различной степени выраженности при нарушении светового режима (63% больных). Снижение дозы вводимого ФС и прием высоких доз антиоксидантов — б-каротина, а-токоферола, аскорбиновой кислоты — для коррекции возникающего оксидативного стресса позволило уменьшить количество и тяжесть осложнений.

Таким образом, проведение ФД и ФДТ с препаратом фотосенс позволяет добиться значимых результатов при лечении больных с злокачественными образованиями различной локализации. Эффективность ФДТ зависит и от применяемого сенсibilизатора, подводимой световой дозы, варианта ее подведения, используемого типа лазера.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

Восстановление биохимических и других показателей при проведении ФДТ происходит в течение 6—24 ч.

При опухолях полости рта для проведения ФДТ снимать зубные коронки не требуется.

ПРЕНИЯ

Проф. В. В. ШЕНТАЛЬ. Проведение ФДТ при раке кожи позволило определить возможности метода, отработать методику, получить необходимый клинический опыт. В ОНЦ проводится II фаза клинических испытаний препарата фотосенс. После ее завершения станут оправданными рекомендации внедрять ФДТ в практическое здравоохранение. Предложение о внедрении ФДТ в практику 10 московских лечебных учреждений представляется преждевременным.

Проф. Б. К. ПОДДУБНЫЙ. Предложение о проведении ФДТ в лечебной сети требует предварительно определить показания к этому методу. Показано, что ФДТ эффективна при раке кожи, при лечении ранних стадий злокачественных опухолей. Однако рак кожи может быть излечен иными методами; эффективность ФДТ должна быть обоснована возможностью ее применения при распространенных процессах. В этих случаях возрастает опасность осложнений, которые будет сложно устранять в условиях тех 10 поликлиник, где предполагается «тиражировать» ФДТ.

Проф. А. И. ПИРОГОВ (председатель) в заключительном слове отметил успехи, достигнутые в области ФДТ, а также необходимость дальнейшего изучения и совершенствования этого сравнительно нового лечебного метода.