

*E. V. Kochneva*

## RESULTS OF II PHASE CLINICAL INVESTIGATION PHOTOSENSITIZER RADACHLORIN IN PATIENTS WITH BASAL CELL CANCER CARRIED OUT IN CHELYABINSK STATE HOSPITAL № 1

*Intercollegiate medical-physical centre, Chelyabinsk*

### ABSTRACT

In 2003 in the clinic of general surgery of Chelyabinsk State medical academy method photodynamictherapy with Radachlorin was applied to 28 patients with basal cell cancer of skin.

As a result of II phase clinical investigation of Radachlorin total regression of tumors has been achieved in 96,4 % cases, reduction of Radachlorin dose and light dose do not reduce effectiveness PDT basal cell cancer of skin. Injection of Radachlorin did not cause any side consequences. State of patients remained stable. Blood pressure, pulse did not change significantly. There were no complaints neither during the injection and nor after it. We did not observe any complications connected with heightened light sensibility of skin and mucous membrane.

**Key words:** photodynamic therapy (PDT), photosensitizer, Radachlorin, light dose.

*E. B. Кочнева*

## РЕЗУЛЬТАТЫ II ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА РАДАХЛОРИН У БОЛЬНЫХ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ, ПРОВЕДЕННОГО В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ № 1

*Межвузовский медико-физический центр, Челябинск*

### РЕЗЮМЕ

В 2003 г. в клинике общей хирургии Челябинской государственной медицинской академии метод фотодинамической терапии (ФДТ) с Радахлорином применен у 28 пациентов с базально-клеточным раком кожи.

В результате II фазы клинических испытаний Радахлорина полная регрессия опухоли достигнута в 96,4 % случаев, уменьшение дозы Радахлорина и световой дозы не снижает эффективности ФДТ базально-клеточного рака кожи. Было подтверждено отсутствие токсических, аллергических реакций при внутривенном введении Радахлорина.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, Радахлорин, световая доза.

### ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из методов лечения больных с различными новообразованиями и другими патологическими состояниями неопухолевого генеза. ФДТ основана на фотохимических реакциях хромофоров экзо- и эндогенного происхождения, которые накапливаются преимущественно опухолевыми клетками. Активация хромофоров светом с последующей гиперпродукцией активных форм кислорода индуцирует гибель опухолевых клеток путем апоптоза или некроза [4]. ФДТ злокачественных новообразований применяется в клинической практике около 25 лет. Актуальным до настоящего времени

является вопрос о путях повышения эффективности этого метода и поиске новых фотосенсибилизаторов (ФС), т. к. все ФС I поколения (производные гематопорфирина) и II поколения (производные фталоцианинов) имеют ряд недостатков: медленное накопление в опухолевой ткани, сравнительно невысокая терапевтическая эффективность, длительный (около 3 мес.) период кожной фототоксичности [7]. Перспективным является изучение производных хлорина  $e_6$  — новых ФС II поколения. Представителем этой группы ФС является производное тетрапиррольных макроциклов хлоринового ряда Радахлорин — оригинальный отечественный препарат [9]. «Радахлорина раствор для вну-

тривенного введения 0,35%, 10 мл» (ФСП 42-0378-2268-02) запатентован, регистрируется и производится ООО «РАДА-ФАРМА» (Москва), с одним из пиков поглощения в средней красной области (662 нм) спектра, что соответствует эффективной глубине проникновения света в ткани до 7 мм [3, 8].

Результаты доклинических и I фазы клинических испытаний Радахлорина свидетельствуют о хороших фотофизических свойствах, высокой фотодинамической активности и практическом отсутствии побочных эффектов данного препарата при лечении больных раком кожи. В этих исследованиях, проведенных в НИИ ЭДито и НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, доказано, что увеличение дозы Радахлорина с 1,2 до 2,4 мг/кг не влияет на эффективность ФДТ. В эксперименте *in vivo* на мышцах линии Balb/c с перевитой в мышцу задней ноги эмбриокарциномой Т36 средняя световая доза составила 150–300 Дж/см<sup>2</sup>; наилучшие результаты в виде полного некроза опухоли, образования струпа через 7 сут после ФДТ и его отторжение через 1,5 мес. после ФДТ наблюдались в группе, получившей световую дозу 300 Дж/см<sup>2</sup> [3, 7–9]. Полученные результаты позволяют рекомендовать в дальнейших исследованиях, являющихся II фазой клинических испытаний Радахлорина, использовать его в дозах, не превышающих 1,0–1,2 мг/кг, а световую дозу — в диапазоне 200 и 300 Дж/см<sup>2</sup>.

**Цель** проводимого исследования — оценка эффективности ФДТ с применением препарата «Радахлорин раствор для внутривенного введения, 0,35%» у больных базально-клеточным раком кожи и подтверждение ранее полученных результатов по безопасности и переносимости при использовании препарата и света в рекомендуемых дозах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические испытания фотосенсибилизатора Радахлорин в рамках II фазы являлись многоцентровыми и проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека и Разрешением МЗ РФ на проведение клинических испытаний от 2003 г. № 221. Одним из центров проведения исследований была Челябинская городская клиническая больница № 1, где в период с августа по октябрь 2003 г. ФДТ Радахлорином проведена 28 пациентам с базально-клеточным раком кожи различных локализаций и стадий заболевания (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>–14, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>–10, T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>–3, T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>–1). Базально-клеточный рак лица встречался у 20 (71,4 %) больных (по данным Т. П. Пискаловой [5] — до 96,5 %), у 11 из этих пациентов отмечен рак «неудобных» локализаций: веко — 2, ушная раковина — 2, нос — 7. Первичная опухоль была у 21 пациента, в т. ч. первично-множественный рак кожи у 8, рецидивы базально-клеточного рака кожи после традиционных методов лечения (лучевой терапии, хирургического лечения, криодеструкции, электрорезекции опухоли) у 7 человек. Среди больных было 15 женщин в возрасте от 42 до 84 лет и 13 мужчин в возрасте от 42 до 79 лет.

У 22 пациентов были сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, ишемичес-

кая болезнь сердца, хронический бронхит, бронхиальная астма, сахарный диабет 1-го типа, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, варикозная болезнь, алиментарное ожирение. Общее состояние пациентов до включения в исследование было удовлетворительным, показатели общих анализов крови и мочи соответствовали нормальным.

Подбор пациентов осуществлялся на добровольной основе. Согласие больного на включение в исследование и проведение ФДТ подтверждалось письменно. Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям:

- морфологическая верификация диагноза;
- отсутствие системной химио-, радио- или иммунотерапии в течение последних 4 нед. до лечения;
- общее состояние пациентов по шкале ECOG — не более 2;
- письменное согласие пациента на включение в исследование.

Обследование проводилось с обязательной морфологической верификацией процесса, установлением стадии и распространенности заболевания до проведения ФДТ. Перед введением препарата и проведением ФДТ всем пациентам назначались клинические, лабораторные и специальные исследования по следующей схеме: история болезни, клиническое обследование, общий анализ крови и цитологическое подтверждение диагноза.

Лечение проводилось амбулаторно. Больные подробно информировались относительно введения Радахлорина, профилактических мер по предотвращению побочных реакций, связанных с кожной фототоксичностью, все пациенты после введения препарата носили затемненные очки и избегали прямого солнечного света на срок до 2 сут. Длительность наблюдения составила от 2 до 6 мес.

В качестве источника света для ФДТ использовался диодный лазерный модуль ML662-SP с длиной волны 662 нм [3, 6, 11], производства ЗАО «МИЛОН» (Санкт-Петербург) и ООО «СИГМ ПЛЮС» (Москва). Для облучения опухолей использовались моноволоконные кварцевые световоды с микролинзой и световоды с плоским торцом. Поверхностное облучение проводилось через 2–3 ч после внутривенного введения 0,35% раствора Радахлорина (10 больным капельно в течение 30 мин в разведении 1,0 мг/кг в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида непосредственно перед введением; 18 пациентам струйно: в дозе 0,5 мг/кг — 9 человек и 1,0 мг/кг — 9 человек), количество сеансов — 1, световая доза 200–300 Дж/см<sup>2</sup>. В зависимости от полученной дозы препарата и световой дозы были сформированы 3 сопоставимые группы больных, представленные в табл. 1.

Переносимость и токсичность препарата Радахлорин определяли на основании клинического наблюдения за пациентами и оценки показателей общего анализа крови до и после введения ФС. Клиническое обследование включало оценку общего состояния, гемодинамику (АД, пульс), функции внешнего дыха-

Таблица 1

**Характеристика больных базально-клеточным раком кожи и результаты ФДТ Радахлорином**

| Группы исследования | Доза Радахлорина, световая доза       | Результаты ФДТ     |             |           |         |
|---------------------|---------------------------------------|--------------------|-------------|-----------|---------|
|                     |                                       | Количество больных | ПЭ          | ЧЭ        | С       |
| 1                   | в/в 1,0мг/кг<br>300Дж/см <sup>2</sup> | 10                 | 9           | 1         | 0       |
| 2                   | В/в 1,0мг/кг<br>200Дж/см <sup>2</sup> | 9                  | 9           | 0         | 0       |
| 3                   | В/в 0,5мг/кг<br>300Дж/см <sup>2</sup> | 9                  | 9           | 0         | 0       |
| ВСЕГО               |                                       | 28 (100 %)         | 27 (96,4 %) | 1 (3,6 %) | 0 (0 %) |

ния (ЧДД), температуры тела до введения Радахлорина, через 3 ч и 7 дней после введения препарата. Через 1 ч, 3 дня и 4 нед. после ФДТ определяли внешний вид зоны облучения (отек, покраснение, побледнение, цианоз, некроз, струп, отторжение струпа), также фиксировали появление аллергических, болевых реакций, токсических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) через 1, 24 ч, 1, 4 нед. после ФДТ.

Для оценки влияния введения Радахлорина и проводимого с ним ФДТ у всех пациентов исследовали показатели общего анализа крови до лечения, через 24 ч и 7 сут после ФДТ.

Через 1 и 2 мес. после ФДТ оценивали эффективность лечения по стандартным критериям (ВОЗ), учитывая динамику изменения размеров опухоли и данных морфологического контроля:

1. Полный эффект (ПЭ) — полное исчезновение всех проявлений болезни, установленное через 1 мес. после проведения лечения и подтвержденное через 2 мес. после установления эффекта.

2. Частичный эффект (ЧЭ) — уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей всех метастазов либо опухолевых образований) на 50 % и более, подтвержденное через 2 мес. после установления.

3. Стабилизация (С) — уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей всех метастазов) менее чем на 50 % либо отсутствие изменений.

4. Прогрессирование (ПР) — увеличение размеров опухоли (хотя бы одного из очагов) на 25 % или появление новых.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

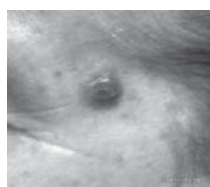
При внутривенном введении путем 30-минутной инфузии (10 пациентов) и при струйном введении (18 пациентов) 0,35% раствора Радахлорина не было отмечено побочных реакций. При клиническом наблюдении за пациентами после введения Радахлорина не выявлено изменений их общего самочувствия, АД, ЧСС, частоты дыхания, температуры тела через 1, 3 ч после введения препарата, а также через 24 ч, 1, 4 нед. после проведения ФДТ. У больных также не обнаружено фототоксических реакций кожи лица и открытых участков тела и других проявлений со стороны желудочно-

но-кишечного тракта (тошнота, рвота) в течение тех же сроков наблюдения. Наблюдение за изменением показателей общего анализа крови через 24 ч и 7 сут после ФДТ не выявило статистически достоверных отличий.

Процедура ФДТ была сопряжена с локальным болевым синдромом, чувством умеренного жжения или дискомфорта, которые усиливались через 6–8 ч после лечения и сохранялись в течение суток, а у 1 пациентки — 1 нед. после проведения ФДТ. Для купирования болевого синдрома в 1-е сутки после лечения применяли ненаркотические анальгетики (анальгин, кеторол, кетонал). У 3 пациентов в 1-е сутки отмечено повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

Во время лазерного воздействия появлялся локальный отек в зоне облучения, который нарастал в течение 24 ч, сопровождаясь побледнением и последующим цианозом опухоли, гиперемией окружающих мягких тканей (рис. 1 и 2). Особенно выраженный отек отмечался на лице. На облученной поверхности опухоли через 2–4 дня после лечения начинал формироваться сухой некроз с четкой демаркационной линией между окружающей кожей и некротизированной тканью новообразования. К концу 1-й недели локальные изменения отмечались только в облученной зоне, представляя собой плотный струп черного цвета, окружающие ткани полностью восстанавливали свой первоначальный вид, отек и гиперемия исчезали через 4–7 сут после облучения самостоятельно, без применения медикаментозной терапии. В результате проведенного лечения формирование некроза в облученной зоне отмечено у всех пациентов. Сроки отторжения некроза зависели от размера поля облучения, чаще всего составляя 3–10 нед. После отторжения некротизированной ткани опухоли во всех случаях формировался нежный, мало заметный рубец (рис. 3).

Как видно из данных табл. 1, независимо от использования различных доз Радахлорина и света полный эффект был достигнут у 27 (96,4 %) больных базально-клеточным раком кожи, частичный эффект — у 1 (3,6 %) пациентки с рецидивом опухоли кожи левой щеки T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, получивший препарат в дозе 1,0 мг/кг и световую дозу 300 Дж/см<sup>2</sup>. Отсутствие эф-

**Рис. 1.** Базально-клеточный рак кожи до ФДТ**Рис. 2.** Через сутки после ФДТ**Рис. 3.** Через 3 мес. после ФДТ

фекта и прогрессирование процесса не отмечено ни у одного больного. Во всех случаях достигнут хороший косметический результат лечения без формирования грубых рубцов. Результаты нашего исследования еще раз подтверждают высокую эффективность ФДТ препаратом Радахлорин у больных базально-клеточным раком кожи (по данным Е. Г. Вакуловской и соавт., в результате I фазы клинических испытаний Радахлорина полная регрессия достигнута в 78,6 % случаев, частичная регрессия — в 21,4 % [3]). Также следует отметить, что эффективность Радахлорина не уступает эффективности ФДТ Фотосенсом (полная регрессия достигнута у 71,3 % больных опухолями кожи — по данным Е. Г. Вакуловской и соавт. [1]; у 96,6 % — по данным В. В. Соколова и соавт. [10]). Но в отличие от производных фталоцианинов при системном введении Радахлорина отсутствует длительный период кожной фототоксичности, через 2 сут после введения Радахлорина ограничения по световому режиму нет. Длительность наблюдения за больными составила 2–6 мес., ни у одного больного не выявлено повышения кожной фоточувствительности (ожогов, дерматитов, гиперпигментации на коже лица и открытых участков тела).

### ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование показывает, что 0,35% раствор Радахлорина для внутривенного введения является нетоксичным препаратом, практически не вызывающим побочных эффектов и аллергических реакций. Результаты II фазы клинических испытаний свидетельствуют о высокой эффективности ФДТ данным препаратом у больных базально-клеточным раком кожи с хорошим косметическим результатом. Использование редуцированной дозы Радахлорина до 0,5 мг/кг и световой дозы 200 Дж/см<sup>2</sup> не снижает эффективности ФДТ у больных базально-клеточным раком T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. ФДТ может быть использована в качестве метода выбора при лечении опухолей кожи, первично-множественном раке кожи, при локализации процесса на лице и, особенно, при «неудобных» (ушная раковина, веко, нос) локализациях опухоли. Эффективность ФДТ Радахлорином зависит от стадии и распространенности опухоли. Все пациенты находятся под наблюдением, и долгосрочные результаты будут представлены в дальнейших публикациях.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вакуловская Е. Г., Шенталь В. В. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика у боль-

ных раком кожи головы и шеи // Матер. ежегодной Рос. онкол. конф. — М., 2002. — С. 44–45.

2. Вакуловская Е. Г., Решетников А. В. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика с фотосенсибилизатором Радахлорин у больных раком кожи // Рос. биотер. журн. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 53.

3. Вакуловская Е. Г., Решетников А. В., Залеский И. Д. и др. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика с фотосенсибилизатором Радахлорин у больных раком кожи // Рос. биотер. журн. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 77–82.

4. Залеский В. Н., Фильченков А. А. Апоптоз клеток опухолей желудочно-кишечного тракта при фотодинамической терапии // Вопр. онкол. — 2004. — Т. 50, № 1. — С. 9–19.

5. Писклакова Т. П. Клинико-иммуногенетические особенности единичных и множественных базалиом кожи: Дис... канд. мед. наук. — Челябинск, 1991. — 147 с.

6. Привалов В. А., Ланга А. В., Кочнева Е. В. и др. Клинические результаты лазерной фотодинамической терапии злокачественных новообразований с использованием нового сенсibilизатора «Радахлорин» // Новые технологии и фундаментальные исследования в медицине. — Челябинск, 2002. — С. 101–104.

7. Решетников А. В., Иванов А. В., Абакумова О. Ю. и др. Оценка биологических свойств новых фотосенсибилизаторов хлоринового ряда // Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний. — 2001. — Вып. 3. — С. 34–40.

8. Решетников А. В., Кемов Ю. В., Залеский И. Д. и др. Основные результаты доклинического изучения нового фотосенсибилизатора — «Радахлорина» // Рос. биотер. журн. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 141.

9. Решетников А. В., Кемов Ю. В., Залеский И. Д. и др. Основные результаты доклинического изучения нового фотосенсибилизатора «Радахлорин» // Новые технологии и фундаментальные исследования в медицине. — Челябинск, 2002. — С. 105.

10. Соколов В. В., Странадо Е. Ф., Жаркова Н. Н. и др. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных локализаций с препаратами фотогем и фотосенс (результаты 3-летних наблюдений) // Вопр. онкол. — 1995. — № 2, Т. 41. — С. 134–138.

11. Privalov V. A., Seliverstov O. V., Kochneva E. V. et al. Clinical Trials of a New Chlorin Photosensitizer for Photodynamic Therapy of Malignant Tumors // Optical methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XI. San Jose, USA. — 2002. — Vol. 3(4). — P. 178–189.