



УДК: 616.321-006.6: 535.37-08-039.73

ВОЗМОЖНОСТИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ГЛОТКИ

М. Ю. Улупов

POTENTIAL OF FLUORESCENT DIAGNOSTICS AND PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT OF PHARYNGEAL CANCER

М. J. Ulupov

ФГУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова

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

Флуоресцентная диагностика основана на регистрации различий во флуоресценции между опухолевой и здоровой тканями. Если источником флуоресценции является эндогенный флюорофор (например, коллаген, НАДН и т. д.), то такая диагностика называется автофлуоресцентной, если экзогенный (например, порфирины, хлорины и т. д.) – фотодинамической. При фотодинамической терапии производится световое воздействие на опухолевые клетки, после предварительного введения фотосенсибилизирующего вещества. В статье представлено наблюдение флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии рецидива рака среднего отдела глотки.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, флуоресцентная диагностика, рак глотки.

Библиография: 3 источника.

Fluorescent diagnostics is based on registration of difference in fluorescence between normal tissues and tumor. The diagnostics is called autofluorescent if an endogenous fluorophore is used and photodynamic – if exogenous is. In photodynamic therapy tumor is irradiated with red light after systemic or topical introduction of photosensitizer. A case of fluorescent diagnostics and photodynamic therapy for recurrent pharyngeal cancer is presented in this paper.

Key words: photodynamic therapy, fluorescent diagnostics, pharyngeal cancer

Bibliography: 3 sources.

Флуоресцентная диагностика значительно расширяет возможности эндоскопии в диагностике опухолей различных локализаций. Одной из важных областей применения этого метода является диагностика опухолей головы и шеи. Метод флуоресцентной диагностики основан на различии во флуоресценции между опухолевой и здоровой тканями. Под флуоресценцией понимают способность вещества под воздействием возбуждающего света определенной длины волны излучать свет меньшей интенсивности с другой длиной волны. В организме человека существует группа веществ с такими свойствами – эндогенные флюорофоры, основными из которых являются ФАД, НАДН, кератин, коллаген, эластин и порфирины (промежуточные продукты синтеза гемоглобина). Различное содержание эндогенных флюорофоров, а также различная глубина их расположения относительно поверхности слизистой оболочки, приводит к различиям в автофлуоресценции опухолевой ткани и неизменной слизистой оболочки. На этом принципе основана автофлуоресцентная диагностика. В качестве возбуждающего излучения обычно используется свет ближнего ультрафиолетового диапазона. ФАД, НАДН, кератин, коллаген и эластин флуоресцируют в фиолетовой – зеленой частях спектра (380–565 нм). Порфирины – в красной части (620–650 нм). Так как возбуждающее излучение во много раз по интенсивности превосходит флуоресценцию, то для наблюдения последней необходимо с помощью фильтров практически полностью отсеять ультрафиолетовую и фиолетовую части спектра [3].

Более сильной флуоресценции можно добиться при введении экзогенных флюорофоров. С этой целью можно использовать большинство известных фотосенсибилизаторов из групп порфиринов, хлоринов, фталоцианинов, для которых характерно избирательное на-



копление в опухолевой ткани и высокая способность к флуоресценции в красной области спектра под воздействием ультрафиолетового излучения. Таким образом, ФД может использоваться не только как самостоятельный диагностический метод, но и как компонент фотодинамической терапии, позволяющий в реальном времени оценивать распределение фотосенсибилизатора в тканях, а также контролировать изменения в его концентрации во время облучения [1].

Под фотодинамической терапией понимают способ лечения различных заболеваний (в том числе опухолевой природы), основанный на взаимодействии света определенной длины волны со светочувствительным веществом (фотосенсибилизатором), предварительно введенным в организм. При условии наличия достаточного количества кислорода происходят фотохимические реакции с образованием высокоактивных форм кислорода и свободных радикалов, которые и приводят к гибели клеток. На активность протекания фотохимических реакций влияют два фактора – расходование кислорода и фотовыцветание фотосенсибилизатора в ходе фотодинамической терапии. Фотовыцветание – это разрушение флуорофора под воздействием продуктов фотохимических реакций (активные формы кислорода и свободные радикалы). Наблюдение за флуоресценцией фотосенсибилизатора во время фотодинамической терапии может дать важную дополнительную информацию, влияющую на выбор режима лазерного облучения [2].

На кафедре оториноларингологии с клиникой СПбГМУ с 2006 года изучаются возможности фотодинамической терапии различной патологии ЛОР-органов. Представляем наиболее демонстративное клиническое наблюдение фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики рецидива рака среднего отдела глотки.

Больной А. 63 лет поступил в ЛОР-клинику СПбГМУ в марте 2010 года с рецидивом рака среднего отдела глотки. Из анамнеза известно, что впервые диагноз рака ротоглотки Т3N0M0 был поставлен 2004 году. Гистологическое заключение – плоскоклеточный неороговевающий рак. Было проведено комплексное лечение: левосторонняя тонзиллэктомия, лучевое лечение и 2 курса полихимиотерапии; достигнут полный регресс опухоли. В 2008 и 2009 годах по поводу местного рецидива рака ротоглотки проведено 4 и 2 курса полихимиотерапии соответственно. На момент поступления в ЛОР-клинику СПбГМУ больной предъявлял жалобы на боль в горле при глотании, ощущение инородного тела. При фарингоскопии в области мягкого неба слева с переходом на заднюю небную дужку определялось несколько очагов опухолевой инфильтрации на фоне рубцовой ткани (после оперативного лечения и многократных курсов полихимиотерапии). При обследовании данных за регионарные и отдаленные метастазы получено не было. Учитывая то, что возможности лучевой и химиотерапии, а также традиционной хирургии были исчерпаны, было решено провести фотодинамическую терапию.

За день до сеанса фотодинамической терапии рецидива рака неба было проведено исследование автофлуоресценции новообразования на аппарате Flim 4. Длина волны возбуждающего света составляла 390 нм. Интерпретация картины была затруднительна, так как имел место рецидив рака глотки после оперативного вмешательства, многократных сеансов химиотерапии и лучевого лечения, и характерное снижение флуоресценции давала не только опухолевая, но и рубцовая ткань. Однако, справа от опухоли на фоне неизменной слизистой оболочки были видны два подозрительных участка, где также наблюдалось падение уровня автофлуоресценции. При этом в белом свете данные участки не выглядели подозрительно. На одном из участков опухоли наблюдалась локальная автофлуоресценция в красном диапазоне, вероятно, связанная с колонизацией ее поверхности продуцирующими порфирины бактериями.

На следующий день больному была проведена фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором второго поколения, относящегося к группе хлоринов, – фотодитазином. После в/в капельного введения 50 мг фотодитазина на 200 мл физиологического раствора каждые 10–15 минут производилась визуальная оценка динамики накопления фотосенсибилизатора в патологической и здоровой тканях по характерной красной флуоресценции. Индуцирующий свет также имел длину волны 390 нм. Уже к 20-ой минуте красная флуоресценция фотодитазина в опухолевой ткани и его контрастность достигли своего максимума и вплоть до 60-ой – практически не менялись. В дальнейшем наблюдалось постепенное их снижение.

С 20-ой по 60-ую минуту было отчетливо видно, что на участках слизистой оболочки, где по данным автофлуоресцентной диагностики была заподозрена опухоль, наблюдается явная красная флюоресценция. К 90 минуте яркость флуоресцентного свечения значительно упала. Такая динамика накопления фотодитазина в тканях несколько отличается от описанной в литературе, где максимальная концентрация препарата в опухоли наблюдается через 1,5–2 часа (рекомендуемое время для начала лазерного облучения). Вероятно, это связано с богатым кровоснабжением глотки. Данное наблюдение подчеркивает важность контроля накопления фотосенсибилизатора в реальном времени для выбора оптимального момента начала лазерного облучения в каждом конкретном случае.

У пациента А. лазерное облучение было начато через 1,5 часа после введения фотосенсибилизатора. В качестве источника света использовался полупроводниковый лазер с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 4,5 Вт. Облучение опухоли глотки проводилось в условиях наркоза дистантно с помощью оголенного волокна двумя периодами по 5 минут с 5-минутным перерывом. Суммарная доза светового облучения составила 150 Дж/см². Сразу после первых 5 минут облучения флуоресцентная диагностика показала значительное снижение яркости красного свечения. Однако по окончании 5 минутной паузы интенсивность флуоресценции вернулась на прежний уровень. К концу второго периода лазерного воздействия флюоресценция полностью прекратилась. А еще спустя 5 минут – появилась вновь. Причем, интенсивность ее была значительно выше, чем до начала облучения. Заметное падение флюоресценции непосредственно по окончании лазерного облучения и ее нарастание после 5-минутного перерыва может быть объяснено феноменом фотовыцветания фотосенсибилизатора (photobleaching). Во время паузы в облучении происходит восстановление концентрации фотосенсибилизатора, а также концентрации молекулярного кислорода. Это подтверждает целесообразность фракционной доставки света, описанной в литературе.

В послеоперационном периоде у пациента в течение 2 недель наблюдался болевой синдром, требовавший применения нестероидных противовоспалительных средств. Зона облучения заживала под налетом фибрина. Полная эпителизация наступила через 4 недели. В течение 6 месяцев после фотодинамической терапии у больного отсутствовали признаки рецидива опухоли в зоне облучения.

Выводы:

- как аутофлуоресцентная, так фотодинамическая диагностика с фотодитазином могут дать дополнительную информацию об истинных границах распространения злокачественной опухоли;
- фотодиагностика с фотодитазином более наглядна, чем автофлуоресцентная диагностика;
- наблюдение за уровнем флуоресценции после введения фотосенсибилизатора может дать информацию об оптимальном времени начала лазерного облучения;
- при злокачественных новообразованиях глотки целесообразно начинать облучение через 60 минут после в/в введения фотосенсибилизатора;
- использование фракционной доставки света может уменьшить негативное влияние феномена фотообесцвечивания и тем самым повысить эффективность фотодинамической терапии;
- флуоресцентная диагностика вместе с фотодинамической терапией являются современными перспективными методами диагностики и лечения злокачественных новообразований головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА

1. ALA (5-aminolevulinic acid)-induced protoporphyrin IX fluorescence in the endoscopic diagnostic and control of pharyngo-laryngeal cancer / M. Csanady [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2004. – Vol. 261. – P. 262–266.
2. Photodynamic Therapy / T. J. Dougherty [et al.] // Journal of the National Cancer Institute / – 1998. – Vol. 90, N. 12. – P. 889–905.
3. The role of autofluorescence diagnostics in the oral mucosa diseases / A. Sieron [et al.] // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2008. – Vol. 5. – P. 182–186.

Улупов Михаил Юрьевич – очный аспирант кафедры оториноларингологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, СПб.: ул. Льва Толстого, 6/8. Тел. 8-812-499-71-76, моб. 8-911-294-23-09, e-mail: mike.ulupov@gmail.com