

УДК 616-006.04-085.831

*M.L. Gelfond, A.S. Barchuk, D.V. Vasiljev, A.N. Stukov***PDT OPPORTUNITIES IN ONCOLOGY PRACTICE***N.N. Petrov Institute of Oncology, Sent-Petersburg***ABSTRACT**

The results of clinical trials with the new drug Photoditazine are discussed. 53 patients with bronchogenic carcinoma, melanoma and basal cell carcinoma and other tumours were subject to PDT. The high curative activity of Photoditazine was revealed during clinical trials.

Key words: photodynamic therapy, Photoditazine, curative activity.

*М.Л. Гельфонд, А.С.Барчук, Д.В. Васильев, А.Н.Стуков***ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ***НИИ Онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург***РЕЗЮМЕ**

В работе приведены результаты клинических испытаний нового фотосенсибилизатора Фотодитазин для фотодинамической терапии. Лечились 53 больных с карциномой легкого, меланомами кожи, базальноклеточным раком кожи и др. Испытания свидетельствуют о высокой лечебной активности нового фотосенсибилизатора

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, Фотодитазин, лечебная активность.

Неблагоприятные демографические тенденции и сложная экологическая обстановка сопровождаются неуклонным ростом числа онкологических заболеваний. По данным медицинской статистики, заболеваемость злокачественными новообразованиями в Санкт-Петербурге в 1,5 раза выше, чем в целом по России, и выше, чем в Москве. Та же статистика прогнозирует увеличение числа заболевших раком на 20 % по сравнению с 1994 г. (более 20000 человек в год) [1].

Первое место среди злокачественных новообразований у мужчин занимает рак легкого. Начиная с 30-х гг. прошлого столетия, кривая заболеваемости бронхолегочным раком в промышленно развитых странах резко пошла вверх. Уже к концу 70-х гг. рак легкого стал основным онкологическим заболеванием в 20 странах мира. В настоящее время в мире ежегодно заболевают раком легкого 1 млн человек, а уровень заболеваемости характеризуется цифрой 50-70 заболевших на 100000 населения.

Динамика заболеваемости раком легкого в России свидетельствует о том, что в ближайшие годы будет происходить дальнейшее увеличение всех показателей. Так, заболеваемость раком легкого среди мужчин составит 85,3, а среди женщин — 14,8 на 100000 населения. У мужчин в структуре заболеваемости злокачественными но-

вообразованиями рак легкого с 1978 г. неизменно занимает первое место, причем заболеваемость наиболее резко увеличивается у пациентов начиная с 30-39 лет, то есть в наиболее зрелом и плодотворном возрасте, достигая своего максимума в 60-69 лет, когда люди после подчас тяжелого труда выходят на пенсию.

Наряду с ростом заболеваемости отмечается увеличение смертности при раке данной локализации. Так, у мужчин она с 33,5 на 100000 увеличилась на 60% и достигла 53,7 на 100000, занимая первое место среди причин смертности от злокачественных опухолей [2].

Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности от рака легкого характерны для промышленно развитых центров Северо-запада России, а также Урала и Сибири.

Учитывая, что только одна пятая всех заболевших получает радикальное лечение, понятна тревога онкологов по поводу столь низкой эффективности лечебной помощи. Достигнутый к 60-м годам уровень 5-летней выживаемости среди заболевших раком легкого не превышает 10 % и остается практически неизменным в последние десятилетия. И главной причиной столь неудовлетворительных показателей является поздняя диагностика этого заболевания, когда основная часть пациентов выявляется не в первой стадии,

что обеспечивает уровень пятилетней выживаемости 80-90%, а в третьей, когда эффективность хирургического лечения снижается в 10 раз. Очевидно, что раннее лечение злокачественных новообразований дает гораздо лучший прогноз. Если в 70-х гг. число выявленных больных в I-II стадиях составляло более 40 %, то сейчас этот показатель снизился до 20 %, и основная масса больных даже с бессимптомным течением заболевания выявляется в III-IV стадиях. Большинство больных, не оперированных и не получавших специфического противоопухолевого лечения, умирают в течение первого года со дня установления диагноза. Средняя продолжительность их жизни оставляет от 3 до 9 мес и определяется стадией заболевания и морфологическим типом опухоли.

К сожалению, лишь одна пятая заболевших может рассчитывать в настоящее время на радикальное лечение. Большинству же пациентов не удается оказать эффективной помощи, что связано как с трудностями диагностики, так и с пределом возможностей комплексной терапии. К тому же существующие методы лечения злокачественных новообразований в настоящее время достаточно травматичны и нередко приводят к длительной или постоянной инвалидизации и дизадаптации. Значительные трудности в планировании и проведение комплексного лечения вносит пожилой возраст больных и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Для решения проблем, стоящих перед практической онкологией, в Санкт-Петербурге разработан ряд комплексных программ по внедрению в клинику достижений фотобиологии и фотомедицины.

Развитие и внедрение лазерных технологий — как эндохирurgicalических, так и фотохимических, их комбинация с лучевой и химиотерапией реально расширяют группу больных, подлежащих комбинированному лечению, существенно улучшают качество жизни и отдаленные результаты лечения.

В последние годы при лечении онкологических заболеваний все большее внимание уделяется разработке методов фотодинамической терапии (ФДТ) [3]. Суть метода заключается в избирательном накоплении фотосенсибилизатора после внутривенного или местного введения с последующим облучением опухоли лазерным или не лазерным источником света с длиной волны, соответствующей спектру поглощения фотосенсибилизатора. В присутствии кислорода, растворенного в тканях, происходит фотохимическая реакция с генерацией синглетного кислорода, который повреждает мембраны и органеллы опухолевых клеток и вызывает их гибель. Применяемые сегодня фотосенсибилизаторы первого поколения имеют недостаточно высокую селективность и нередко вызывают фотоинтоксикацию. Разработка фотосенсибилизаторов с высокими избирательностью и квантовым выходом, скоростью накопления и выведения из организма больного привела к появлению второго поколения этих препаратов.

Проведенные исследования показали, что в наибольшей степени требованиям фотосенсибилизатора отвечает производное хлорина-Е6 — Фотодитазин [4], полученный и производимый ООО «Вета-Гранд» (генеральный директор — В.В. Ашмаров). Исходное сырье для получения Фотодитазина — биомасса микро-

водоросли *Spirulina Platensis*, полученная путем культивирования в фитоакторах.

Препарат обладает спектральными, физико-химическими и энергетическими характеристиками, выгодно отличающими его от используемых в клинике препаратов отечественного и импортного происхождения. Это:

- мощная полоса поглощения в красной длинноволновой области спектра (662 нм);
- стремительная фармакодинамика (время накопления в опухоли 2 ч, время полного выведения из организма — 24-36 ч);
- высокая амфифильность (коэффициент накопления в опухоли по сравнению с нормальной тканью 10:1; 15:1);
- низкая темновая фототоксичность;
- высокая световая фототоксичность, связанная с активной генерацией синглетного кислорода (75-96 %) при взаимодействии с лазерным излучением;
- высокая проникающая способность в ткани, так как длина волны излучения лазера лежит в области их оптической прозрачности;
- удобство применения в клинических и амбулаторных условиях, обусловленное низкой темновой фототоксичностью. Это позволяет не опасаться фотохимических реакций уже через день после лечения, не требует пребывания пациентов в затемненных помещениях, что существенно сокращает сроки госпитализации; становится возможным амбулаторное выполнение ФДТ;
- большая терапевтическая широта препарата;
- отсутствие аллергенности.

С учетом спектральных характеристик Фотодитазина совместно с сотрудниками АОЗТ «Полупроводниковые приборы» (Санкт-Петербург) для проведения ФДТ был сконструирован диодный лазер (λ — 662 нм, выходная мощность — 2 Вт).

Проведенные эксперименты доказали высокую лечебную активность, значительную терапевтическую широту и низкую токсичность препарата [5].

В настоящее время начата клиническая апробация Фотодитазина и лазера «Аткус-2». К настоящему времени ФДТ получили 53 больных. У 14 из них имелся трахеобронхиальный рак, у 2 — рецидив карциномы щитовидной железы с прорастанием в трахею, 25 пациентов — с базальноклеточным раком кожи, у 1 больного диагностирован рецидив рака мочевого пузыря, 5 человек получили лечение по поводу первичных меланом, их рецидивов и внутрикожных метастазов, 1 пациентка к моменту получения ФДТ перенесла полихимиотерапию по поводу местного рецидива и внутрикожных метастазов рака молочной железы, 1 пациент — с саркомой Капоши.

ФДТ проводилась и по поводу осложнений воспалительного характера после операций по поводу рака легкого. У 2 пациентов имелась бронхиальная фистула, у 2 — эмпиема плевры.

Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 0,5-1,2 мг/кг массы тела. С начала введения и в последующие 36 ч пациенты носили солнцезащитные очки. Защиты кожи и затемнения помещений не проводилось.

Случаев ранней или поздней фототоксичности, а также аллергических реакций ни в одном случае не отмечено. Лазерное облучение опухоли проводилось с помощью

полупроводникового лазера «Аткус-2» через 2-3 ч после окончания введения препарата. Способ облучения во всех случаях был одинаковым и производился световодом с плоским торцом без оптических насадок. Плотность мощности лазерного излучения зависела от размеров новообразования и диаметра «поля засветки». Выходная мощность лазера во всех случаях составляла 2 Вт. Количество полей облучения определялось размерами опухоли и такой плотностью мощности, которая не сопровождалась бы нагревом поверхности опухоли, что существенно снижало бы эффективность воздействия. Время облучения диктовалось необходимостью достижения такой дозы, чтобы она во всех случаях была не менее 400 Дж/см², а в случаях трахеобронхиального рака и врастания в трахею — не менее 800-900 Дж/см².

ФДТ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО РАКА

ФДТ проведена 14 больным со значительным местным распространением процесса, из которых 13 находились в Пб стадии и 1 пациент — в Па стадии процесса. В 10 случаях имелся плоскоклеточный рак, в 1 — крупноклеточный, в 3 — мелкоклеточный. Возраст больных колебался от 47 до 70 лет, но основную группу пациентов составляла возрастная группа 50-60 лет. Таким образом, в группу больных для клинической апробации препарата были включены пациенты с местно-распространенным как немелкоклеточным, так и мелкоклеточным раком, клиническое течение которого стремительно, прогноз пессимистичен, а лечение малоэффективно.

Эндобронхиальные вмешательства в ряде случаев проводились с помощью жесткого бронхоскопа под наркозом. Однако в подавляющем большинстве использовался фибробронхоскоп фирмы Olympus, и операция выполнялась под местной анестезией.

Лечебный эффект субъективно наступал уже на следующие сутки (уменьшение одышки, выделение большого количества мокроты, прекращение гемоптоз), а объективно оценивался через 7 дней; 1 и 3 мес с помощью фибробронхоскопии и видеосъемки (рис. 1 и 2).

Основное внимание в начале апробации уделялось регистрации дозозависимого эффекта (вводимая доза в перерасчете на кг веса тела — от 0,5 мг/кг — до 1,2 мг/кг).

Второй задачей явилась оценка безопасности и эффективности повторных сеансов фотодинамической терапии при лечении рака бронха. Повторные сеансы ФДТ с дозой препарата 1,2 мг/кг веса проведены двум больным раком бронха. В обоих случаях получен более заметный лечебный эффект, проявившийся в полном лизисе опухолевых разрастаний в просвете бронха. Обоим больным в дальнейшем была проведена лучевая терапия.

Введение Фотодитазина с последующим лазерным облучением не вызывали распространенного фототоксического эндотрахеобронхита. Гиперемия слизистой отмечалась на довольно ограниченном участке, прилежащем к «зоне засветки». Ни в одном случае не отмечено кумуляции эффекта.

После ФДТ у 2 больных с мелкоклеточным местнораспространенным раком бронха отмечен настолько значительный регресс опухоли, что стало возможным оперативное вмешательство. В одном случае оно



Рис. 1. Больной Л. Опухоль правого верхнедолевого бронха до ФДТ



Рис. 2. Больной Л. 1 месяц после ФДТ. На месте опухоли — рубцовая ткань

носило радикальный характер, во втором — выполнена пробная торакотомия из-за метастатического поражения лимфатических узлов средостения.

ФДТ 5 больным проводилась после эндоскопической аргонплазменной электрокоагуляции опухоли, с помощью которой была удалена значительная экзофитная часть новообразования с целью реканализации бронха. В дальнейшем этим больным после сеанса ФДТ была проведена брахитерапия (СОД — 21 Гр). Таким образом, сформировался алгоритм лечебных воздействий с использованием эндоскопической аргон-плазменной электрокоагуляции опухоли, фотодинамической терапии и радиотерапии.

Весьма эффективной ФДТ оказалась не только при эндобронхиальном, но и при перибронхиальном типе роста опухоли. Так, срок безрецидивного периода при перибронхиальном поражении промежуточного и главного бронхов у 1 пациентки уже превысил 6 мес.

5 больным с распространенным центральным раком легкого, когда хирургическое вмешательство было невозможно из-за низких показателей функции внешнего дыхания и тяжелой сердечной патологии, ФДТ проведена с паллиативной целью. Во всех случаях достигнута реканализация просвета главного и долевого бронхов, после чего проведена брахитерапия. Отмечено значительное улучшение дыхательной функции и несомненное повышение качества жизни пациентов. Спустя 6 мес после окончания лечения состояние больных относительно удовлетворительное, хотя у 2 пациентов отмечается несомненное прогрессирование процесса.

ФДТ может стать методом выбора при двустороннем поражении бронхиального дерева. В тех случаях, когда выполнение хирургической операции на противоположном легком невозможно, показано проведение ФДТ с последующей брахитерапией или полихимиотерапией. Одно такое наблюдение в нашей практике имеется.

Весьма эффективной оказалась ФДТ при лечении послеоперационных бронхиальных фистул. После 2 сеансов ФДТ значительно уменьшались явления гнойного воспаления в культе бронха и перибронхиальной клетчатке с последующим постепенным закрытием свища.

Получен несомненный лечебный эффект при включении ФДТ в комплекс лечебных мероприятий при послеоперационных эмпиемах плевры. У 3 пациентов после сеансов терапии заметно сокращалось количество выделяемого экссудата из полости плевры, уменьшались явления интоксикации. Рентгенологически отмечалось уменьшение размеров остаточной плевральной полости. В 1 случае из 3 зафиксирована полная клиническая ремиссия.

Таким образом, показаниями к ФДТ при раке легкого являются:

- рак *in situ*;
- рак субсегментарных бронхов T1;
- двустороннее поражение бронхиального дерева;
- предоперационная ФДТ для уменьшения размеров опухоли и создания технических и биологических условий выполнения радикальных операций;
- адъювантная ФДТ для повышения радикализма операции при значительном распространении опухоли по стенке бронха;
- ФДТ с целью реканализации бронха и проведения брахитерапии;
- ФДТ для лечения послеоперационных осложнений (бронхиальные фистулы, эмпиема плевры).

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ВРАСТАНИЕМ В ТРАХЕЮ

ФДТ проведена 2 больным через различные сроки после хирургического вмешательства. Обе больные легко перенесли лечение. Отмечался небольшой отек гортани, который не требовал медикаментозной терапии и разрешился самостоятельно. К настоящему времени в обоих случаях срок наблюдения при безрецидивном течении составляет 12 мес (рис. 3 и 4).

ФДТ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

В протокол включены 25 больных с базальноклеточным раком кожи, 5 пациентов с первичными меланомами и внутрикожными метастазами меланом, 1 больной с саркомой Капоши. Во время процедуры пациенты субъективно отмечали сильное покалывание и жжение в области поля засветки, но это не требовало специальной аналгезии. Кожная фототоксичность определялась только размерами поля засветки и не выходила за границы заданных областей. Перифокально наблюдались явления отека и сосудистого стаза.

В 2 случаях имелся весьма распространенный по площади базальноклеточный первично множественный рак. После ФДТ отмечен несомненный лечебный эффект.

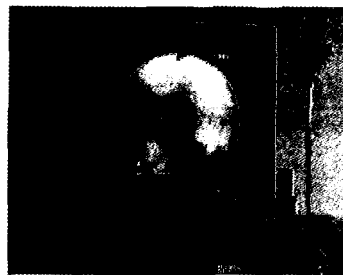


Рис. 3. Больная К. Рецидив рака щитовидной железы с врастанием в трахею

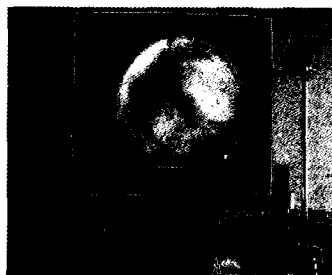


Рис. 4. Больная К. 3 месяца после ФДТ



Рис. 5. Больной С. Базальноклеточный рак кожи носа до ФДТ

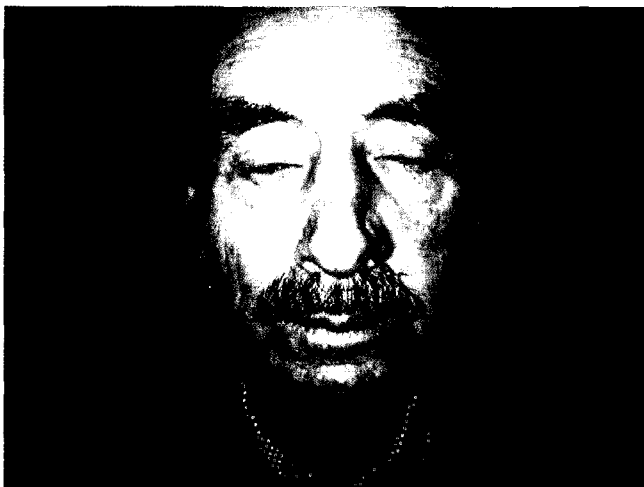


Рис. 6. Больной С. 3 месяца после ФДТ

Эффективность фотодинамической терапии с фотодитазином

Нозологическая форма	Всего больных	Характер клинического ответа				Последующее лечение	
		Полный регресс	Частичный регресс	Стабилизация	Прогрессирование	Лучевая терапия	Хирургическое лечение
Опухоли трахеи и бронхов	14	6	5	—	3	3	2
Рецидив рака щитовидной железы с врастанием в трахею	2	2	—	—	—	—	—
Рецидив рака мочевого пузыря	1	1	—	—	—	—	—
Базальноклеточный рак кожи	25	22	1	1	1	—	—
Меланома кожи и ее метастазы	5	3	2	—	—	—	—
Саркома Капоши	1	—	—	1	—	—	—
Итого	48 100%	34 71%	8 17%	2 4%	4 8%	—	2

фект, выразившийся в значительном лизисе опухоли и эпителизации изъязвленной поверхности (рис. 5 и 6). Однако в обоих случаях для достижения полной клинической ремиссии потребовались повторные сеансы.

Результаты лечения первичных меланом кожи зависели от пигментной или беспигментной формы опухоли. Наличие пигмента тормозит фототоксическое действие фотосенсибилизатора за счет значительного поглощения лазерного излучения меланином и его мощного антиоксидантного действия. Наш опыт свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в области оптимизации параметров излучения и дозы препарата при ФДТ по поводу меланом кожи.

Сводные результаты изучения эффективности ФДТ представлены в таблице.

Предварительные результаты клинической апробации указывают на высокую лечебную активность препарата, оптимальную для клиники фармакодинамику и отсутствие световой кожной фототоксичности.

Дальнейшего изучения и оптимизации режимов воздействия требуют первичные меланомы кожи и ее метастазы, где эффективность метода сравнительно ниже.

По результатам клинической оценки результатов ФДТ следует сделать вывод о:

- возможности увеличения дозы вводимого препарата при выполнении эндоскопических операций, в том числе повторных;
- оптимальности выбранной дозы препарата и лазерного излучения в случаях с базальноклеточным раком. Повторных сеансов облучения можно избежать, если строго следить за адекватностью засветки каждого поля облучения и некоторого превышения его размеров над видимыми границами опухолевой инфильтрации окружающих тканей.

Дальнейшего изучения, оптимизации режимов воздействия и комбинации ФДТ с последующей лазер-индуцированной гипертермией требуют первичные меланомы кожи и ее метастазы. Такая комбинация взаимно увеличит эффективность компонентов лечения и приведет к синхронизации митотического цикла опухолевых клеток и устранению химиорезистентных клонов при адъювантной полихимиотерапии.

Таким образом, создание и клиническая апробация новых перспективных фотосенсибилизаторов и образцов медицинской техники для диагностики и ФДТ злокачественных новообразований стали настоятельной необходимостью сегодняшнего дня.

Полученные данные по клинической апробации нового отечественного фотосенсибилизатора Фотодитазин свидетельствуют о перспективности его дальнейшего изучения и целесообразности продолжения клинических испытаний для лечения онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Показатели деятельности онкологической службы по Санкт-Петербургу в 2002 г. / Под редакцией проф. В.М. Мерабишвили. — Санкт-Петербург, 2002. — С. 52.
2. Показатели деятельности онкологической службы по Санкт-Петербургу в 2000 г. / Под редакцией проф. В.М. Мерабишвили. — Санкт-Петербург, 2002. — С. 48.
3. Stranadko E.F., Skobelkin O.K., Vorozhtsov G.N. et al. Photodynamic therapy of cancer: five year clinical experience // Proc. SPIE. — 1997. — Vol. 3191. — P. 253-262.
4. Stranadko E.F., Ponomarev G.V., Mechkov V.M. et al. The first experience of Photoditazine clinical application for photodynamic therapy of malignant tumours // Proc. SPIE. — 2000. — Vol. 3909. — P. 138-145.
5. Ivanov A.V., Reshetnikov A.V., Ponomarev G.V. Novel drug form of chlorine E6 // Proc. SPIE. — 2000. — Vol. 3909. — P. 124-130.