

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И НИЖНЕЙ ГУБЫ

В.В. Польшкин, И.С. Спиченкова, М.А. Каплан, В.С. Медведев, В.Н. Капинус,  
Е.В. Ярославцева-Исаева, А.М. Шубина, Е.В. Горанская, Д.Ю. Сёмин, М.У. Раджапова  
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Министерства здравоохранения  
России, г. Обнинск

### Резюме

Приведены результаты лечения 82 пациентов с первичным и рецидивным раком слизистой оболочки полости рта и нижней губы методом фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизатором фотолон как в самостоятельном варианте, так и в различных сочетаниях с другими видами противоопухолевой терапии.

В зависимости от формы и распространенности опухоли доза фотолона для однократного внутривенного введения составляла 0,8–2,5 мг/кг массы тела, световая доза облучения – 100–400 Дж/см<sup>2</sup> (на длине волны 661 нм).

57 больным ФДТ была проведена в режиме монотерапии; 5 пациентам – в сочетании с дистанционной лучевой терапией; 11 – в сочетании с дистанционной лучевой терапией и полихимиотерапией; 9 – в сочетании с внутритканевой терапией <sup>252</sup>Cf и полихимиотерапией.

После проведенного лечения трёхлетняя общая выживаемость пациентов составила 85,1±4,8%, трёхлетняя безрецидивная – 72,2±4,7%.

Применение ФДТ при рецидивных новообразованиях, когда другие методы лечения были исчерпаны или невозможны, позволило у 82,9% больных достичь полной резорбции опухоли, из них у 72,9% – стойкого излечения в течение трех лет.

При применении ФДТ в сочетании с дистанционной лучевой терапией (в том числе одновременно с полихимиотерапией) у 100% пациентов с первичной опухолью и у 66,7% пациентов с рецидивной опухолью эффектом лечения была полная резорбция.

При сочетании ФДТ с внутритканевой нейтронной терапией полной регрессии опухоли удалось достичь у всех пролеченных пациентов. Исследования показали, что в таком сочетании ФДТ позволяет снизить дозу лучевой терапии и уменьшить лучевую нагрузку на здоровые окружающие ткани, то есть снизить вероятность развития лучевых повреждений.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, сочетанное лечение, рак нижней губы, рак слизистой оболочки, фотосенсибилизатор фотолон.

### Введение

Эпидемиологические исследования в России показывают, что в последние десятилетия заболеваемость и смертность от рака органов полости рта имеют тенденцию к неуклонному росту [1]. Сложное анатомическое строение челюстно-лицевой области, быстрый инфильтративный рост, раннее метастазирование в лимфатические узлы шеи, поздняя диагностика и, как следствие, тяжёлое клиническое течение болезни существенно ограничивают радикальность терапии и являются причиной высокой летальности. Пятилетняя выживаемость для рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки в зависимости от стадии заболевания находится в следующих пределах: I стадия – 69–90%, II стадия – 40–70%, III стадия – 20–50%, IV стадия – 5–30% [2–9]. По данным различных авторов, частота регионарного метастазирования при различных стадиях распространенности опухоли составляет 30–75% [10–12]. Наличие метастазов в лимфатических узлах шеи уменьшает ожидаемую 5-летнюю выживаемость наполовину [3, 13–16].

В современной литературе нет единого мнения о предпочтительных способах лечения рака слизистой оболочки полости рта. Хирургический метод

лечения имеет ряд серьезных ограничений, связанных с анатомо-физиологическими особенностями злокачественных новообразований данной области. Его нельзя признать методом выбора, так как даже при небольших размерах опухоли требуется выполнение сложных, травматичных операций, которые приводят к нарушениям жизненно важных функций (речь, жевание, глотание), в связи с чем большая часть пациентов отказывается от него. Пятилетняя выживаемость после этих операций не превышает 30–40%, что сопоставимо с более щадящей лучевой терапией [7–9].

В настоящее время лучевая терапия применяется более чем в 85% случаев рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, причём в 36,9% – в режиме монотерапии [17]. Сложности лучевого лечения рака орофарингеальной зоны связаны как со сравнительно невысокой исходной радиочувствительностью этих новообразований, так и с неблагоприятными радиобиологическими характеристиками окружающих опухоль нормальных тканей. Для лучевой эрадикации опухолей органов полости рта, как правило, необходимо подведение суммарных доз, превышающих толерантность нормальных тканей [18]. Лучевые повреждения слизистой оболочки

нередко нивелируют достигнутые результаты лечения основного заболевания, отдаляют возможность проведения дальнейшего этапа хирургического лечения, создают риск развития послеоперационных осложнений [19].

Отдельную проблему составляют рецидивные и остаточные опухоли, малочувствительные к лучевому воздействию. Возможности фотонной лучевой терапии в оказании эффективной лечебной помощи таким больным резко ограничены, а химиотерапия в условиях нарушенного местного кровотока мало эффективна. Хирурги весьма неохотно оперируют таких пациентов, так как возрастает риск тяжелых местных осложнений вследствие нарушения репаративной способности тканей после облучения. Операции нередко заканчиваются летальным исходом, что делает спорным целесообразность хирургического вмешательства у этих больных. По данным авторов, в срок до двух лет умирают до 96,8% больных с рецидивами и регионарными метастазами [20–22].

Возможности современной онкологии расширились при появлении фотодинамической терапии (ФДТ), основанной на способности фотосенсибилизаторов (ФС) селективно накапливаться в ткани опухолей и при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать образование синглетного кислорода и свободных радикалов, оказывая цитотоксический эффект на опухолевые клетки [23, 24]. Достоинством метода также является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флюоресцентной диагностики. Высокая избирательность поражения опухоли при ФДТ позволяет минимально травмировать окружающие здоровые ткани, что обуславливает высокий функциональный и косметический результаты лечения, приводящие к относительно быстрой реабилитации больных. Вместе с тем, в мировой литературе недостаточно данных о методологии выполнения процедур дистанционной ФДТ и об оптимальной временной последовательности проведения терапевтических процедур при сочетании ФДТ с другими мето-

дами противоопухолевого лечения (дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), внутритканевая нейтронная терапия, полихимиотерапия (ПХТ)).

Авторами были изучены возможности применения ФДТ с фотосенсибилизатором фотолон как в самостоятельном варианте, так и в различных сочетаниях с ДЛТ, внутритканевой терапией источниками <sup>252</sup>Cf и ПХТ у больных раком слизистой оболочки полости рта и нижней губы.

## Материалы и методы

С 2001 по 2011 гг. в отделе лазерной и фотодинамической терапии и в отделении радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами ФГБУ МРНЦ Министерства здравоохранения России было пролечено 82 больных раком слизистой оболочки полости рта и нижней губы. Лечение проведено 57 мужчинам (69,5%) и 25 женщинам (30,5%) в возрасте от 27 до 85 лет. Средний возраст пациентов составил 60 лет. По морфологической структуре у 67 (81,7%) больных диагностирован плоскоклеточный рак с ороговением, у 11 (13,4%) – плоскоклеточный неороговевающий рак, у 2 (2,4%) – низкодифференцированные формы плоскоклеточного рака и у 2 (2,4%) – базальноклеточный рак.

Распределение больных в зависимости от характера опухоли, анатомической формы роста и её локализации представлено в табл. 1.

Стадийность опухолевого поражения у больных определялась по системе TNM (классификация Международного противоракового союза, 2009 г.). Результаты представлены в табл. 2.

Среди больных с рецидивными опухолями у 11 (31,4%) размеры новообразований составляли до 2 см, у 19 (54,3%) – от 2 до 4 см, у 5 (14,3%) – более 4 см в наибольшем измерении. Из этих пациентов 12 на предыдущих этапах проводилась дистанционная гамма-терапия с подведением суммарно-очаговой дозы от 30 до 66 Гр, 11 – химиолучевая терапия, 6 – близкофокусная рентгенотерапия, 5 – выполнялись различные по объему хирургические вмешательства

**Таблица 1**

Распределение больных в зависимости от локализации, характера и формы роста опухоли

Локализация опухоли	Число больных, чел. (%)	Характер опухоли		Форма роста опухоли		
		первичные	рецидивные	экзофитная	язвенная	язвенно-инфильтративная
Язык	22 (26,8)	10	12	4	5	13
Дно полости рта	13 (15,9)	6	7	1	3	9
Слизистая щеки	7 (8,5)	3	4	3	-	4
Слизистая альвеолярного отростка нижней челюсти	3 (3,7)	-	3	1	-	2
Нижняя губа	37 (45,1)	28	9	5	17	15
Всего	82	47	35	14	25	43
%	100	57,3	42,7	17,1	30,5	52,4

**Таблица 2**  
 Распределение больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Характер первичной опухоли	Наличие метастазов в лимфатические узлы			Число больных
	N0	N1	N2	
T1	18	-	-	18
T2	23	1	-	24
T3	3	-	-	3
T4	2	-	-	2
Рецидивные	27	2	6	35
Всего	73	3	6	82
%	57,3	42,7	17,1	30,5

ства, 2 – сочетанная лучевая терапия и 2 – внутритканевая нейтронная терапия.

Метастазы рака в регионарных лимфатических узлах шеи были выявлены и подтверждены морфологическим исследованием у 9 (11%) больных, причем у всех больных метастатическое поражение лимфатических узлов шеи сочеталось с рецидивом или остаточной опухолью.

В зависимости от применяемого метода лечения все больные были разделены на три клинические группы (табл. 3). Пациентам 1-й группы была проведена ФДТ в самостоятельном варианте. Пациентам 2-й группы – ФДТ в сочетании с дистанционной лучевой терапией (гамма- или электронотерапия), в том числе 11 из них – с одновременной полихимиотерапией. Пациентам 3-й группы ФДТ была проведена в сочетании с внутритканевой терапией источниками <sup>252</sup>Cf и одновременной полихимиотерапией. Распределение больных по группам проводилось в зависимости от степени распространенности, локализации опухоли и общего состояния больного.

Следует отметить, что большинство больных с рецидивными опухолями (29 человек) вошли в первую клиническую группу, к ним применялась ФДТ в самостоятельном варианте, так как возможности применения лучевой и химиотерапии у этих пациентов были исчерпаны. Больные с метастазами в регионарных лимфатических узлах шеи (9 человек) были отнесены к 1 й группе. Из них 5 больным на первом этапе проводилось хирургическое вмешательство на лимфатических путях шеи, а на втором

этапе через 9–19 дней – сеанс ФДТ опухоли слизистой оболочки полости рта и нижней губы. Другим 3 пациентам на первом этапе проводился сеанс ФДТ, а на втором этапе через 15–22 дня – хирургическое вмешательство. Одна пациентка отказалась от предложенного хирургического вмешательства после сеанса ФДТ. Объем хирургического вмешательства у 6 больных определялся как верхняя шейная экцизия клетчатки шеи, у одного – как фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи и одному пациенту была выполнена операция Крайла. Методики операций существенно ничем не отличались от описанных в монографии А.И. Пачеса [3, 25].

При проведении ФДТ в качестве фотосенсибилизатора был использован препарат хлоринового ряда фотолон (λ 662 нм), разработанный ОАО «Белмедпрепараты» (г. Минск, Беларусь) совместно с НПО «Биотехновация» (Москва). Препарат применяли в дозе 0,8–2,5 мг/кг массы тела больного в зависимости от объема опухоли. Источниками лазерного излучения служили полупроводниковые установки «Аткус-2» и «Латус-2» (длина волны 661±5 нм, производитель ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург). Границы поля облучения формировались с захватом здоровой ткани не менее 0,5 см от видимой или пальпируемой границы опухоли, а при наличии инфильтрации не менее 1,0 см. Воздействие световым излучением производилось методом кругового поля или с использованием фигурных масок из светонепроницаемого материала. Для защиты окружающих здоровых тканей применялись экраны

**Таблица 3**  
 Распределение больных в зависимости от метода лечения и распространённости опухолевого процесса

Группа больных	Метод лечения	Число больных	Стадии первичных опухолей, см				Размер рецидивных опухолей, см	
			I	II	III	IV	до 4	более 4
1	ФДТ	57	13	13	2	-	25	4
2	ДЛТ +/-ПХТ+ФДТ	16	2	7	2	2	2	1
3	<sup>252</sup> Cf+ПХТ+ФДТ	9	3	3	-	-	3	-
Всего		82	18	23	4	2	30	5

\* ФДТ – фотодинамическая терапия, ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, ПХТ – полихимиотерапия.

из светонепроницаемых материалов. Число полей облучения (от 1 до 10) и их размер (от 0,5 до 3,0 см) определяли в зависимости от локализации и размера опухоли. При опухолях свыше 1,0 см в диаметре облучение осуществляли с нескольких полей, расположенных по контуру опухоли, при обязательном взаимном перекрытии их на 0,3–0,4 см. Плотность мощности светового излучения составляла 0,2–0,68 Вт/см<sup>2</sup>, плотность энергии – 100–400 Дж/см<sup>2</sup>. За 20 мин до начала сеанса ФДТ проводилась премедикация по схеме: 2%-ый раствор промедола – 1,0 мл в/м, 0,5%-ный раствор реланиума – 2 мл в/м, 0,1%-ный раствор атропина – 1 мл п/к. Для купирования болевого синдрома использовали проводниковую и/или инфильтрационную анестезию 4%-ым раствором артикаина или 2%-ым лидокаином. Трем больным в связи с распространённостью опухолевого процесса процедура выполнялась под общим обезболиванием.

Больным 2-ой группы дистанционная гамма-терапия в статическом режиме осуществлялась на гамма-терапевтической установке «Рокус-АМ» (энергия излучения источника <sup>60</sup>Co 1,25 МэВ) или электронотерапия – на аппарате «Микротрон». Облучение проводили с двух боковых противоположных полей, в облучаемый объём включались первичная опухоль и лимфатические узлы первого регионарного барьера. Границы и размеры полей подбирались индивидуально в зависимости от локализации и степени распространённости первичной опухоли и регионарных метастазов. Применялись три режима фракционирования облучения: стандартный режим фракционирования, подразумевающий ежедневное однократное облучение в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр (4 пациента); режим гиперфракционирования дозы облучения – ежедневно в течение 5 дней с интервалом 4–6 ч осуществлялось двукратное облучение в РОД – 1,0+1,5 Гр или 1,25 Гр каждое (9 пациентов); режим гипофракционирования – облучение проводилось один раз в день, РОД – 3 Гр (3 пациента). Дистанционное облучение лимфатических узлов шеи проводили в общепринятом режиме фракционирования по 2 Гр пять раз в неделю. В зависимости от клинической ситуации суммарную очаговую дозу на первичный очаг варьировали от 34 до 66 Гр, на лимфатические узлы шеи – 34–48 Гр. При возникновении острых лучевых реакций 2–3-ей степени со стороны слизистой оболочки полости рта и кожи делали перерыв в лечении на 7 – 14 дней в зависимости от степени выраженности реакции и ответа ее на лечебно-профилактические мероприятия. В схеме полихимиотерапии применяли два препарата – цисплатин и 5-фторурацил. В первый день лечения, одновременно с лучевой терапией, на фоне гипергидратации внутривенно вводили цисплатин из расчёта 100 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела. Затем пациенту внутривенно вводили 5-фторурацила в дозе 3000 мг

непрерывно в течение 72 ч с помощью инфузионного шприцевого насоса. Цикл химиотерапии в зависимости от клинической ситуации повторяли на 22-ой день лечения. Через 2–20 суток после ДЛТ проводили ФДТ по методике, описанной ранее при самостоятельном варианте лечения. Число сеансов ФДТ у одного пациента варьировали от 1 до 2 в зависимости от клинической ситуации.

Больным 3-ей группы лучевое лечение начинали с подведения двух крупных фракций 5 и 3 Гр через день на первичный очаг и зоны первого барьера регионарного метастазирования. В первый день лечения одновременно с лучевой терапией на фоне гипергидратации внутривенно вводили цисплатин из расчёта 100 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела. Затем пациенту внутривенно вводили 5-фторурацил в дозе 3000 мг непрерывно в течение 72 ч с помощью инфузионного шприцевого насоса. На следующий день проводили внутритканевое облучение первичного очага. При проведении внутритканевой нейтронной терапии опухолей полости рта были использованы источники <sup>252</sup>Cf. В объём мишени включали опухолевый очаг и окружающие его ткани, вероятно пораженные опухолью. Эта зона составляла не менее 0,5 см от границ опухоли. Радиоактивные препараты размещались в одной или нескольких параллельных плоскостях, при этом источники соседних плоскостей располагались друг напротив друга или смещались на половину расстояния между ними. Это расстояние между источниками колебалось от 0,8 до 1,5 см. Облучаемые объёмы в сечении имели форму прямоугольника (два квадрата) или эллипса. Во всех случаях облучение было однородным по всему объёму опухоли, мощность очаговой дозы на границе облучаемого объёма составляла 85% минимальной мощности дозы между источниками центральной плоскости. Суммарная очаговая доза нейтронов варьировала от 3,5 до 8,0 Гр в зависимости от степени распространённости опухолевого очага при суммарной массе радиоактивного вещества от 3,64 до 6,05 мкг и при мощности дозы от 7,28 до 12,1 сГр/ч. Продолжительность внутритканевой терапии источниками <sup>252</sup>Cf в зависимости от величины и мощности дозы варьировалась от 29 до 101 ч. Через 4–7 суток после извлечения источников <sup>252</sup>Cf проводили ФДТ по методике, описанной ранее при самостоятельном варианте лечения.

## Результаты

Непосредственные результаты лечения оценивали через 2 мес после проведения ФДТ по стандартным критериям ВОЗ, учитывающим динамику изменения размеров опухоли и данные морфологического контроля.

Результаты лечения после проведения ФДТ в самостоятельном варианте

В результате применения ФДТ в режиме монотерапии (группа 1, n = 57) полной регрессии опухоли удалось добиться у 50 (87,7%) пациентов, частичной – у четырех (7%), стабилизации – у трех (5,3%) пациентов. Таким образом, общий результат лечения в этой группе больных составил 94,7% (табл. 4).

Лучшие результаты наблюдались при поражении нижней губы (93,9%) и языка (90,9%). При раке дна полости рта и слизистой оболочки щеки эти показатели были несколько ниже – 75%. При раке слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти полной регрессии не отмечено. В зависимости от распространенности первичного очага полная регрессия опухоли после ФДТ при ограниченно распространенных новообразованиях (T1, T2) отмечена у 100% больных. У двух больных с местно-распространенными (T3) формами роста, у которых до лечения был диагностирован синхронный первично-множественный рак слизистой оболочки полости рта, отмечены частичная регрессия и стабилизация опухолевого процесса соответственно. При анализе непосредственных результатов в зависимости от формы роста опухоли было выявлено, что у всех трех больных со стабилизацией опухолевого процесса новообразования имели язвенно-инфильтративную форму роста. Из 4 пациентов с частичной регрессией опухоли у 2 новообразования также имели язвенно-инфильтративную форму роста. Эти данные показывают, что с увеличением глубины инфильтрации подлежащих тканей эффективность ФДТ уменьшается.

Особый интерес для изучения представляют непосредственные результаты лечения 29 больных с рецидивными и остаточными опухолями полости рта и нижней губы, у которых ФДТ была использована в качестве единственного метода противоопухолевого воздействия. Полная регрессия новообразований отмечена (см. табл. 4) у 24 (82,8%) из 29 больных, из них при опухолях языка – у 8 (100%) из 8, нижней губы – у 8 (88,9%) из 9, слизистой оболочки щеки – у 3 (75%) из 4 и дна полости рта – у 5 (71,4%) из 7 больных. Таким образом, общий ответ на лечение, т.е. сумма полных и частичных регрессий, составил 93,1%.

Результаты ФДТ в зависимости от распространенности рецидивных опухолей представлены в табл. 5.

Анализ полученных данных показывает, что при неэффективности или невозможности проведения других методов лечения ФДТ в режиме монотерапии позволяет достичь полной регрессии опухоли у 82,8% больных с рецидивными опухолями полости рта. Из данных таблицы 5 видно, что при новообразованиях размером до 2 см в наибольшем измерении полная регрессия опухоли отмечена у 8 (88,9%) из 9, при опухолях размером от 2 до 4 см – у 15 (93,8%) из 16, а при опухолях более 4 см – у 1 (25%) из 4 больных.

Таким образом, ФДТ в самостоятельном варианте лечения продемонстрировала достаточно высокую эффективность лечения больных с ограниченно распространенными (до 4 см) первичными и рецидивными новообразованиями.

**Таблица 4**

Непосредственные результаты ФДТ в зависимости от локализации и распространенности опухоли

Локализация опухоли	Число больных	Эффект*	Число больных				
			с первичными опухолями			с рецидивными опухолями	всего
			T1	T2	T3		
Язык	11	ПР	2 (18,2%)	–	–	8 (72,7%)	10 (90,9%)
		СТ	–	–	1 (9,1%)	–	1 (9,1%)
Нижняя губа	33	ПР	11 (33,3%)	12 (36,4%)	–	8 (24,2%)	31 (93,9%)
		ЧР	–	–	1 (3%)	–	1 (3%)
		СТ	–	–	–	1 (3%)	1 (3%)
Дно полости рта	8	ПР	–	1 (12,5%)	–	5 (62,5%)	6 (75%)
		ЧР	–	–	–	2 (25%)	2 (25%)
Щека	4	ПР	–	–	–	3 (75%)	3 (75%)
		ЧР	–	–	–	1 (25%)	1 (25%)
Слизистая альвеолярного отростка нижней челюсти	1	СТ	–	–	–	1 (100%)	1 (100%)
Всего	57	ПР	13 (22,8%)	13 (22,8%)	–	24 (42%)	50 (87,6%)
		ЧР	–	–	1 (1,8%)	3 (5,3%)	4 (7,1%)
		СТ	–	–	1 (1,8%)	2 (3,5%)	3 (5,3%)

\* ПР – полная регрессия; СТ – стабилизация; ЧР – частичная регрессия.

**Таблица 5**

Результаты ФДТ в зависимости от размера рецидивных опухолей

Размер опухоли, см	Результат ФДТ, чел. (%)			Всего
	ПР	ЧР	СТ	
До 2	8 (88,9)	1 (11,1)	-	9
2 - 4	15 (93,8)	-	1 (6,2)	16
Более 4	1 (25)	1 (25)	2 (50)	4
Всего	24 (82,8)	2 (10,3)	3 (6,9)	29

\* ФДТ – фотодинамическая терапия; ПР – полная регрессия; СТ – стабилизация; ЧР – частичная регрессия.

Результаты лечения после проведения ФДТ в сочетании с дистанционной лучевой терапией и полихимиотерапией

При фотодинамической терапии в сочетании с дистанционной лучевой терапией (n = 16) полная регрессия достигнута при лечении 15 (93,8%) пациентов, частичная – при лечении одного (6,2%) пациента (табл. 6). Таким образом, общий ответ на лечение в этой группе больных составил 100%. Анализ полученных данных показал, что независимо от локализации опухолевого процесса полной регрессии удалось достигнуть в 80–100% случаев. Использование данной методики лечения демонстрирует высокую эффективность (100%) у больных с первичными ограниченно распространенными и местно-распространенными новообразованиями. При лечении рецидивных опухолей полная регрессия опухоли была достигнута у 2 из трех (66,7%) больных.

Следует отметить, что у 11 (68,8%) из 16 больных опухоли имели язвенно-инфильтративный характер роста, что является крайне плохим прогностическим фактором. Таким образом, непосредственные результаты лечения ФДТ в сочетании с дистанционной лучевой терапией и полихимиотерапией в рам-

ках проведения органосохраняющего лечения являются достаточно высокими, число полных регрессий составило 93,8%.

Результаты лечения после проведения фотодинамической терапии в сочетании с внутритканевой нейтронной терапией

Результат лечения показал высокую эффективность использования ФДТ в комбинации с внутритканевой нейтронной терапией полной регрессии опухоли удалось достичь у 100% (9 из 9) больных. В таком сочетании ФДТ позволяет уменьшить лучевую нагрузку на здоровые окружающие ткани, то есть снизить вероятность развития лучевых повреждений.

Отдаленные результаты лечения

Показатели общей и безрецидивной выживаемости являются наиболее объективными критериями в оценке исследуемых методов лечения. Анализ отдаленных результатов лечения в онкологии принято проводить по данным наблюдения за больными в течение не менее пяти лет с момента его окончания. Однако в отношении рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки многие авторы считают допустимым наблюдение за больными в течение 2–3 лет. Объясняется это тем, что в большинстве случаев при раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, облада-

**Таблица 6**

Результаты лечения сочетанной ФДТ с дистанционной лучевой в зависимости от локализации и распространенности опухоли

Локализация опухоли	Число больных	Эффект*	Число больных				с рецидивными опухолями	всего
			с первичными опухолями					
			T1	T2	T3	T4		
Язык	5	ПР	1	3	-	-	-	4 (80%)
		ЧР	-	-	-	-	1	1 (20%)
Нижняя губа	3	ПР	1	1	1	-	-	3 (100%)
Дно полости рта	4	ПР	-	2	-	2	-	4 (100%)
Щека	2	ПР	-	2	-	-	-	2 (100%)
Слизистая альвеолярного отростка нижней челюсти	2	ПР	-	-	-	-	2	2 (100%)
Всего	16	ПР	2 (12,5%)	8 (50%)	1 (6,25%)	2 (12,5%)	3 (18,7%)	15 (93,8%)
		ЧР	-	-	-	-	1 (6,25%)	1 (6,2%)

\* ПР – полная регрессия; СТ – стабилизация; ЧР – частичная регрессия.

ющим выраженной агрессивностью течения, большинство неудач терапии проявляются в течение двух лет после проведенного лечения [26].

Динамическое наблюдение за пациентами в изучаемых группах составляет от 3 до 127 мес, средняя продолжительность – 33 мес.

Трехлетняя общая выживаемость независимо от локализации, степени распространения опухолевого процесса и методики лечения составила  $85,1 \pm 4,8\%$  (73 из 82 случаев). В процессе динамического наблюдения в результате прогрессирования основного заболевания умерло 10 (12,2%) больных. Анализ причин смерти больных показал, что 6 (60%) пациентов умерли от продолженного роста или рецидива первичной опухоли, 2 (20%) – от продолженного роста первичной опухоли и прогрессирующего роста метастазов в лимфатических узлах шеи, 2 (20%) – от сопутствующих заболеваний.

Показатели выживаемости среди мужчин были выше –  $87,5 \pm 5,6\%$  (52 из 57), чем среди женщин –  $80,6 \pm 8,9\%$  (21 из 25). В зависимости от возраста показатели трехлетней выживаемости больных старше 60 лет ( $82,2 \pm 6,7\%$  (38 из 44)) были также выше по сравнению с показателями больных моложе 60 лет ( $64,3 \pm 8,9\%$  (27 из 38)).

Авторами проведен сравнительный анализ общей выживаемости больных в зависимости от использованной методики лечения (табл. 7).

Из табл. 7 видно, что после проведения ФДТ в самостоятельном варианте лечения (группа 1) трехлетняя выживаемость составила 86,7%, после применения ФДТ в сочетании с внутритканевой терапией источниками  $^{252}\text{Cf}$  и полихимиотерапией (группа 3) – 87,5%. Полученные результаты выжива-

емости вполне сопоставимы. Однако при детальном анализе было установлено, что в 3-й группе больной умер от сопутствующего заболевания через 13 мес. Во 2-й группе, где ФДТ применялась в комбинации с дистанционной лучевой терапией и полихимиотерапией в рамках проведения органосохраняющего лечения, трехлетняя выживаемость составила 75%, что указывает на достаточную эффективность ФДТ в комбинации с традиционными методами лечения.

Проведен сравнительный анализ частоты и сроков выявления рецидивов опухоли в зависимости от использованной методики лечения (табл. 8) показал, что в первые два года наблюдения продолженный рост или рецидив первичной опухоли отмечен у 12 больных, причем в первый год – у 9 (75%) из 12 больных. Эти результаты согласуются с литературными данными о преимущественном диагностировании рецидивов в течение двух лет после окончания лечения.

Сравнение данных по частоте появления рецидивов среди анализируемых больных и данных литературы не выявило каких-либо противоречий. Так, по данным Замятина О.А. [27] и других авторов, частота рецидивов после традиционных вариантов лечения плоскоклеточного рака слизистой рта и нижней губы составляет от 4 до 34%.

При анализе причин появления рецидива опухоли в нашем исследовании было установлено, что рецидивы возникли во всех случаях после лечения рецидивных опухолей: после самостоятельной ФДТ (20%) или после ФДТ+ДЛТ (13,3%). Первично больные проходили лечение в других онкологических учреждениях. Появление повторного рецидива опухоли после самостоятельной ФДТ или сочетанной ФДТ+ДЛТ,

**Таблица 7**

Общая выживаемость больных в зависимости от методики лечения

Группа больных	Метод лечения	Число больных	Число умерших	Общая трехлетняя выживаемость, %
1	ФДТ	57	7	$86,7 \pm 5,2$
2	ДЛТ + ФДТ +/- ПХТ	16	2	$75,0 \pm 15,8$
3	$^{252}\text{Cf}$ + ПХТ + ФДТ	9	1	$87,5 \pm 11,7$

**Таблица 8**

Частота и сроки выявления рецидивов в зависимости от методики лечения

Группа больных	Метод лечения	Число больных		Сроки выявления рецидивов, мес.		
		с полной регрессией	с рецидивами	до 6	6 – 12	12 – 24
1	ФДТ	50	10 (20%)	5	2	3
2	ДЛТ+ФДТ +/- ПХТ	15	2 (13,3%)	1	1	–
3	$^{252}\text{Cf}$ +ПХТ+ФДТ	9	–	–	–	–
Всего	74	12 (16,2%)	6	3	3	

\* ФДТ – фотодинамическая терапия, ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, ПХТ – полихимиотерапия.

по-видимому, обусловлено в первую очередь сложностью определения истинных границ опухоли на фоне имеющихся рубцовых изменений тканей в зоне рецидива. Это приводит к несоответствию объема фотодинамического воздействия и, как следствие, обуславливает подведение недостаточных световых доз лазерного излучения.

Значительный интерес с точки зрения результатов и прогноза лечения имеет частота метастатического поражения лимфатических узлов шеи (табл. 9).

По табл. 9 видно, что у 66,7% (6 из 9) больных рецидив метастазов выявлен в ближайшие 6 мес после проведения терапии. В сроки наблюдения до 2 лет рецидив метастазов в лимфатических узлах шеи отмечен у 8 (88,9%) из 9 больных. У одного больного раком нижней губы рецидив метастазов диагностирован через 37 мес.

Объем хирургического вмешательства при рецидиве метастазов в лимфатические узлы шеи у 2 больных определялся как верхняя шейная экзцизия клетчатки шеи, у 4 - как фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи и 2 пациентам была выполнена операция Крайла. В одном наблюдении было проведено комбинированное лечение. На первом этапе проведена дистанционная гамма-терапия до СОД 40 Гр. В последующем через 3 недели проведено хирургическое вмешательство.

Статистически значимых отличий в показателях общей трехлетней выживаемости в зависимости от наличия регионарных метастазов не получено.

При наблюдении в динамике было установлено, что общая трехлетняя выживаемость при метастатическом поражении лимфатических узлов шеи составила  $88,9 \pm 10,5\%$ , а при отсутствии регионарных метастазов общая трехлетняя выживаемость составила  $87,8 \pm 4,4\%$ .

## Заключение

Анализ отдаленных результатов выживаемости больных в зависимости от основных клинических параметров показывает, что ФДТ с фотосенсибилизатором фотолон как в самостоятельном варианте, так и в различных сочетаниях с дистанционным и внутритканевым облучением, полихимиотерапией является достаточно эффективным методом локального воздействия на опухоли слизистой оболочки полости рта и нижней губы.

Полученные отдаленные результаты трехлетней общей и безрецидивной выживаемости у больных со злокачественными опухолями полости рта и нижней губы после применения различных методик ФДТ с фотосенсибилизатором фотолон практически равноценны с результатами хирургического, комбинированного лечения, а при рецидивных новообразованиях ФДТ нередко является единственным методом радикального лечения. При рецидивных новообразованиях, когда другие методы лечения были исчерпаны или невозможны, проведение ФДТ позволило у 82,9% (29 из 35) больных достичь полной резорбции опухоли, из них у 72,9% - стойкого излечения в течение трех лет.

**Таблица 9**

Частота и сроки выявления метастазов рака в лимфатические узлы шеи в зависимости от методики лечения

Группа больных	Метод лечения	Общее число больных	Число больных с метастазами*	Сроки появления рецидивов, мес.		
				до 6	6 - 12	12 - 24
1	ФДТ	57	6/5	3	-	1
2	ДЛТ+ФДТ +/-ПХТ	16	2/1	1	-	-
3	<sup>252</sup> Cf+ПХТ +ФДТ	9	1/3	2	-	1
Всего	82	9/9	6	-	2	-

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. - 260 с.
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. - М.: Медицина, 2000. - 480 с.
3. Aksu G., Karadeniz A., Saynak M., et al. Treatment results and prognostic factors in oral tongue cancer: analysis of 80 patients // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. - 2006. - Vol. 35, № 6. - P. 506-513.
4. Chhetri D.K., Rawnsley J.D., Calcaterra T.C. Carcinoma of the buccal mucosa // Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2000. - Vol. 123(5). - P. 566-571.
5. Dinshaw K.A., Agarwal J.P., Ghosh-Laskar S., et al. Radical radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: an analysis of prognostic and therapeutic factors // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). - 2006. - Vol. 18(5). - P. 383-389.
6. Funk G.F., Karnell L.H., Robinson R.A., et al. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report // Head Neck. - 2002. - Vol. 24(2). - P. 165-180.
7. Hicks W.L., Loree T.R., Garcia R.I., et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review // Head Neck. - 1997. - Vol. 19(5). - P. 400-405.
8. Laramore G.E., Coltrera M.D., Karen J.H. Tumors of Head and Neck // Clinical Oncology. 8th ed. / Ed. Rubin Ph. - Philadelphia: W.B. Saunders company, 2001. - P. 405-461.
9. Nason R.W., Sako K., Beecroft W.A., et al. Surgical management of squamous cell carcinoma of the floor of the mouth // Am. J. Surg. - 1989. - Vol. 158(4). - P. 292-296.
10. Ferlito A., Rinaldo A., Devaney K. et al. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes // Oral Oncol. - 2002. - Vol. 38. - P. 747-51.



11. Layland M.K., Sessions D.G., Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx and hypopharynx: N0 versus N+ // *Laryngoscope*. – 2005. – Vol. 115, №4. – P. 629–639.
12. Li X.M., Di B., Shao Y.L. et al. Clinical pathology feature and prognostic factors of cervical lymph node metastases in hypopharyngeal carcinoma // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. – 2004. – Vol. 39, №12. – P. 741–745.
13. Gorsky M., Epstein J.B., Oakley C. et al. Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2004. – Vol. 98, №5. – P. 546–552.
14. Pimenta Amaral T.M., Da Silva Freire A.R., Carvalho A.L. et al. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth // *Oral Oncol.* – 2004. – Vol. 40, №8. – P. 780–786.
15. Rinaldo A., Devaney K.O., Ferlito A. Immunohistochemical studies in the identification of lymph node micrometastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck // *ORL*. – 2004. – Vol. 66, №1. – P. 38–41.
16. Shah J.P., Cendon R.A., Farr H.W., Strong E.W. Carcinoma of the oral cavity: factors affecting treatment failure at the primary site and neck // *Am. J. Surg.* – 1990. – Vol. 132, №4. – P. 504–507.
17. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2009. – Т.20, № 3 (прил. 1). – 158 с.
18. Киселева Е. С, Поляков П. Ю., Дарьялова С. Л. Дистанционная гамма-терапия рака орофарингеальной зоны по схеме динамического фракционирования дозы / *Метод. рекомендации*. – М., 1990. – 17 с.
19. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. Современные проблемы радиационной онкологии // *Вопросы онкологии*. – 1997. – Т.43, № 5. – С. 481–487.
20. Agra I.M.G., Carvalho A.L., Pontes E. et al. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 129, № 12. – P. 1317–1321.
21. Goodwin W.J. Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? // *Laryngoscope*. – 2000. – Vol. 110, №3. – Pt. 2. – Suppl. 93. – P. 1–18.
22. Sassié A.M., Esclamado R.M., Wolf G.T. Surgery after organ-preservation: analysis of wound complications // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1995. – Vol. 121, №2. – P. 162–165.
23. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // *Российский онкологический журнал*. – 2000. – № 4. – С. 52–56.
24. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // *Лазерная медицина*. – 2002. – Т.6., Вып. 1. – С. 4–8.
25. Пачес А.И., Ольшанский В.О., Любаев В.Л., Туок Т.Х. Злокачественные опухоли полости рта глотки и гортани. – М.: Медицина, 1988. – 304 с.
26. Павлов Б.Л., Кислых Ф.И., Штраубе Г.И. Отдаленные результаты лечения рака нижней губы // *Стоматология*. – 1990. – № 4. – С. 38–40.
27. Замятин О. А., Вахрамова М. П., Иванов М.Н. и др. Отдаленные результаты внутритканевой гамма-терапии рака слизистой оболочки языка и дна полости рта // *Вопросы онкологии*. – 1999. – Т. 45, № 1. – С. 26–28.

## PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SQUAMOUS CELL ORAL AND LOWER LIP CARCINOMA

V.V. Poljkin, I.S. Spichenkova, M.A. Kaplan, V.S. Medvedev, V.N. Kapinus,  
E.V. Yaroslavtseva-Isaeva, A.M. Shubina, E.V. Goranskaya, D.Yu. Syomin, M.U. Radjapova  
Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

**Treatment outcomes in 82 patients with primary and recurrent oral and lower lip cancer after photodynamic therapy with photosensitizer Photolon alone or combined with other methods of cancer treatment are represented.**

**According to type and extent of the tumor the single dose of Photolon for intravenous administration accounted for 0.8–2.5 mg/kg, light dose – 100–400 J/cm<sup>2</sup> (with wave length of 661 nm).**

**57 patients had PDT alone; 5 patients – in combination with distant radiotherapy; 11 – with distant radiotherapy and polychemotherapy; 9 – with <sup>252</sup>Cf interstitial therapy and polychemotherapy.**

**For these patients 3-year overall survival rates were 85.1±4.8%, 3-year recurrence-free survival – 72.2±4.7%.**

**The PDT for recurrent tumors, in cases when other methods were exhausted or impossible, allowed complete tumor response in 82.9% of patients, in 72.9% of them – 3-year disease free survival.**

**For PDT combined with distant radiotherapy (including concurrent polychemotherapy) the complete response was observed in 100% of patients with primary tumor and in 66.7% of patients with recurrent tumor.**

**For PDT combined with interstitial neutron therapy all patients had complete tumor response. The study showed that this combination allowed decreasing the total radiation dose and radiation dose on adjacent normal tissue, thus, decreasing radiation injury.**

**Keywords:** photodynamic therapy, combined modality treatment, cancer of lower lip, oral cancer, photosensitizer Photolon.

**Контакты:** М.А. Каплан. E-mail: Kaplan@mrrc.obninsk.ru