

РОЛЬ И МЕСТО ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ ПРОГРАММАХ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В.А. Титова

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, г. Москва

Резюме

Рассмотрены вопросы сочетанного применения фотодинамической терапии и локальной лазерной гипертермии у пациентов с исчерпанными возможностями хирургического, лучевого и других видов противоопухолевого лечения. Обсуждены предпосылки и обоснованность сочетанного применения этих методик у разных групп пациентов. Обобщен опыт применения методик сочетанного лечения у 60 больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта, вульвы, прямой кишки и других локализаций. Приведены показания и критерии отбора больных, на конкретных клинических примерах проиллюстрирована эффективность и безопасность применения разработанных методик.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор радахлорин, мультимодальные программы лечения, лазерная гипертермия.

В онкологии сегодня, несмотря на широкое использование мультимодальных программ специального комбинированного и комплексного лечения с привлечением сверх- и субрадикальных хирургических вмешательств, постоянное обновление спектра цитостатиков в сочетании с агрессивной лучевой терапией, остается высокая частота первичной неизлеченности, рецидивов и метастазов. Поэтому необходимо постоянное расширение арсенала терапевтических методов. Очевидные успехи в аппаратно-технологическом оснащении лучевой терапии, активизация хирургического компонента, применение физических и химических способов радиомодификации полностью не решили задачу эффективного воздействия на опухоли большого объема, не обеспечили длительного периода излечения и высокого качества жизни.

Один из динамично развивающихся с 1991 г. в отечественной онкологии методов лечения – фотодинамическая терапия (ФДТ), основные научно-клинические принципы которой были заложены фундаментальными работами крупных научных центров: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития РФ, МРНЦ РАМН и др.

В настоящее время одним из перспективных направлений следует считать сочетание ФДТ в различных комбинациях с основными методами лечения – хирургическим, лучевым и химиотерапевтическим [1, 2]. ФДТ, включенная в многокомпонентные программы, обеспечивает прекращение пролиферативного роста опухоли за счет локального некроза в зоне лазерного воздействия и оказывает иммуномодулирующее действие на организм больного [2, 3].

В ФГБУ «РНЦРР» Минздравсоцразвития России разрабатываются методики ФДТ и локальной лазерной гипертермии (ЛЛГ), которые могут быть интегрированы в единый лечебный процесс и способствуют усилению радиационного воздействия на опухоли с низкой радио-

чувствительностью (или низкой чувствительностью к цитостатикам).

В ФГБУ «РНЦРР» были разработаны и внедрены в работу Центра новые медицинские технологии [3, 4, 5], которые показали безопасность и высокую эффективность при лечении злокачественных опухолей различной локализации.

ФДТ в многокомпонентных программах лечения была проведена 60 больным раком кожи, слизистой оболочки полости рта, прямой кишки и др. с субкомпенсированной соматической патологией и больным преклонного возраста, которым противопоказано применение интервенционных радиологических технологий.

Выбор фотосенсибилизаторов был основан на возможности их локального (аппликационного) и системного воздействия в условиях эффективных технологий ФДТ. Предпочтение получил фотосенсибилизатор радахлорин с концентрацией субстанции 0,37 мг/мл и пиком флуоресценции с максимумом на 668 нм. Высокое селективное накопление фотосенсибилизатора в перинуклеарных зонах клеток обеспечило избирательную фотодинамическую деструкцию опухоли с сохранением коллагеновых структур, а при анализе серийных срезов был обнаружен глубокий некроз самой опухоли в окружении неповрежденной соединительной ткани [1]. В качестве источника излучения был использован аппарат «Лазон-ФТ» (ФГУП «ФНПЦ «Прибор»», Москва). Высокая надежность, простота управления, небольшие масса, габариты, энергопотребление и хорошая мобильность позволяют эффективно использовать этот прибор.

ФДТ была выбрана нами как эффективный и расширяющий границы курабельности метод при противопоказаниях к хирургическому лечению (или после многократного неэффективного его использования) и инвазивным радиологическим процедурам – внутритканевой гамма-терапии, а также при

исчерпанных тканевых резервах после многократных курсов лучевой терапии. Применение ФДТ при относительно протяженных инфильтрирующих опухолях в сочетании с локальной лазерной гипертермией в едином сеансе терапии существенно ускорило резорбцию первичных и рецидивных опухолей в многокомпонентных программах лечения онкологических больных.

Клинические преимущества ФДТ обусловлены эффективной деструкцией как первичных опухолей, так и рецидивов, при которых объективно снижается результативность традиционных методов; относительной кратковременностью и селективностью лечения; благоприятным косметическим эффектом, например при лечении опухолей красной каймы губ, слизистой щеки и др. При этом большая опухоль может подвергаться ФДТ как однократно, так и с последующим повторением сеансов без тяжелых симптомов интоксикации.

Одна из сложных для лучевой терапии опухолей – рак вульвы, особенно у пожилых больных, соматически ослабленных ожирением, диабетом и др., со сниженной толерантностью к лучевой и химиотерапии. Внутритканевая гамма-терапия в 30% случаев сопровождается рецидивами после сочетанного лучевого лечения. ФДТ расширяет возможности специального лечения онкологических больных при исчерпанных резервах традиционных методов или больных с анатомической локализацией опухоли, препятствующей размещению интрастатов из-за риска кровотечения, перфорации, развития свищей.

После проведения ФДТ на 2-е сутки наблюдается развитие деструкции опухоли. На 14-е сутки появляется глубокий некроз с образованием выраженного тканевого дефекта, который начинает постепенно эпителизоваться на 21-е сутки, затем следует восстановление нормальной ткани практически без осложнений, что позволяет применять метод даже больным с сердечно-сосудистыми субкомпенсированными заболеваниями, а также больным после острого нарушения мозгового кровообращения и др.

Особые перспективы открываются при использовании ФДТ в сочетании с ЛЛГ при раке языка и дна полости рта у тех больных, которым по соматическому состоянию, локализации и протяженности опухоли применение внутритканевой гамма-терапии противопоказано. Это касается труднодоступных опухолей, например локализованных в области средне-задней трети языка (рис. 1). Однократные или многократные сеансы ФДТ при первичном раке языка приводят к мощному разрушению опухоли непосредственно после процедуры ФДТ. На 7–14-е сутки формируется глубокий некроз опухоли, и на 30-е сутки дефект ткани полностью замещается гладким рубцом, позволяющим сохранить полноценную функцию органа. Этот процесс сопровождается объективно регистрируемым улучшением иммунологических характеристик, ответственных за последующую реабилитацию пациентов после ФДТ [6].

Таким образом, ФДТ и ЛЛГ, использующие в качестве источников излучения полупроводниковые лазеры с диодной накачкой, имеют реальные перспективы в лечении местнораспространенных форм опухолей



Рис. 1. Б-ная М., диагноз: рак языка II ст. (гистологический диагноз – плоскоклеточный рак), имеются противопоказания для проведения внутритканевой гамма-терапии:

а – остаточная опухоль после проведения курса ПХТ и ДЛТ 36 Гр.; **б** – некроз опухоли после курса ФДТ; **в** – полная регрессия опухоли после ФДТ. Наблюдается в течение трех лет без рецидивов

различной локализации и рецидивов заболевания в условиях сохранения стратегии лучевого и цитостатического лечения с 95%-ным стойким трехлетним излечением [7].

Особое внимание при проведении ФДТ в многокомпонентных программах лечения опухолей, например орофарингеальной зоны, было уделено адекватному энтеральному питанию больных и консервативному активному лечению мукозитов. Больным после ФДТ необходим прием сбалансированного по составу ингредиентов питательного комплекса густой и однородной консистенции, что дает возможность адекватного глотания и соблюдения гигиены полости рта. Малый объем питательных смесей и быстрое насыщение снижают риск механической травмы в области «лазерного некроза».

Заключение

Итак, наш опыт свидетельствует о том, что ФДТ является эффективным методом, который должен широко применяться в комплексном лечении онкологических больных с первичными опухолями и рецидивами заболевания, и, в определенных ситуациях, может рассматриваться альтернативой контактной лучевой терапии. ФДТ и ЛЛГ, использующие в качестве источника облучения полупроводниковые лазеры, имеют реальные перспективы в лечении местнораспространенных форм опухолей различной локализации и рецидивов заболевания в условиях сохранения общей стратегии лечения, рекомендуемых значений суммарных поглощенных доз и схем химиотерапии.

Литература

1. Странадко Е.Ф., Титова В.А., Рябов М.В., Петровский В.Ю. Фотодинамическая терапия рака нижней губы: опыт применения в комбинации с традиционными методами профилактики метастазирования // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10, вып. 3. – С. 41–46.
2. Titova V.A., Charchenko N.V., Dykhno A.Y. et al/ Photodynamic Therapy and Laser Intense Thermotherapy in Locally Advanced and Recurrent Oro-pharyngeal Cancer Multimodal Treatment // Radiotherapy@Oncology. – 2007. – V. 82, suppl. 1. – P. 571.
3. Медицинская технология «Фотодинамическая терапия с использованием установки лазерной медицинской Лазон-ФТ в органосохраняющем лечении первичного рака кожи и его рецидивов» (ФС№2010/068 от 03 марта 2010 г.). В кн.: Новые медицинские технологии, разработанные ведущими научными центрами России в области клинической онкологии. – М., 2010. – С. 90–91.
4. Медицинская технология «Многокомпонентные программы лечения рака шейки матки, вульвы, влагалища и прямой кишки в условиях радиосенсибилизирующего действия локальной лазерной гипертермии» на аппарате ЛАЗОН-ФТ (ФС № 2009/389 от 25.11.2009). В кн.: Новые медицинские технологии, разработанные ведущими научными центрами России в области клинической онкологии. – М., 2010. – С. 89.
5. Медицинская технология «Комплексная коррекция осложненный многокомпонентного лечения злокачественных опухолей различных локализаций с использованием озонотерапии и низкоинтенсивного лазерного излучения на аппарате ЛАЗОН-ФТ (ФС № 2009/391). В кн.: Новые медицинские технологии, разработанные ведущими научными центрами России в области клинической онкологии. – М., 2010. – С. 89–90.
6. Странадко Е.Ф., Титова В.А., Рябов М.В., Петровский В.Ю. Фотодинамическая терапия как компонент комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей головы и шеи // Альманах клинической медицины. – 2006. – Т. XII. – С.37.
7. Петровский В.Ю., Титова В.А. Многокомпонентные программы химиолучевого лечения рака различной локализации в условиях интенсивной гипертермии и фотодинамической терапии // Сб. науч. тр. «Невский радиологический форум». – СПб., 2007. – С. 685.

THE ROLE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN MULTIMODALITY CANCER TREATMENT

V.A. Titova

Russian Research Centre of Roentgenology and Radiology, Moscow

The application of photodynamic therapy combined with local laser hyperthermia in patients with exhausted surgical treatment, radiotherapy and other cancer therapy is reviewed. Pre-requisites and relevancy of concurrent use of these methods in different groups of patients. The experience for this concurrent treatment in 60 patients with malignant tumors of oral, vulvar, rectal and other mucosa is summarized. Indications and eligibility criteria are represented, the efficiency and safety of developed methods are illustrated by case-reports.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer radachlorin, multimodality treatment, laser hyperthermia.

Контакты: Титова В.А. E-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru