

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НАЧАЛЬНОГО РАКА ПОЛЫХ ОРГАНОВ

Е.В. Филоненко, В.В. Соколов, В.Д. Мененков, Г.П. Крылова
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Резюме

Новая медицинская технология фотодинамической терапии рака полых органов определяет параметры проведения облучения (место установки и положение световода, количество позиций облучения и его продолжительность) с целью снижения вероятности повреждения здоровой слизистой оболочки полого органа за счет оптимизации дозы света. Технология позволяет избежать воспалительных и некротических повреждений неизменной слизистой оболочки противоположной от опухоли стенки органа и поздних осложнений и достичь полной регрессии опухоли в зависимости от локализации в 73–87% случаев при сроке наблюдения от 1 года до 11 лет.

Ключевые слова: рак полых органов, фотосенсибилизатор, фотодинамическая терапия, параметры облучения.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – относительно новое направление противоопухолевой терапии. Метод ФДТ основан на избирательном накоплении в опухолевой ткани фотосенсибилизатора, способного при локальном воздействии света определенной длины волны, соответствующей максимуму его поглощения, генерировать цитотоксические агенты, вызывающие повреждение структурных элементов опухолевой ткани [1, 2].

В настоящее время по ФДТ накоплен значительный экспериментальный и клинический материал. Метод ФДТ успешно применяется в клинической онкологии как с радикальной целью при ранних стадиях рака, поверхностных новообразованиях, предраковых патологических состояниях, так и с паллиативной целью. В большинстве зарубежных стран и в России к клиническому применению разрешены фотосенсибилизаторы первого поколения на основе гематопорфирина – фотофрин и его аналоги [1–4]. Вместе с тем порфириновые препараты как фотосенсибилизаторы для ФДТ имеют ряд недостатков. Вследствие слабого оптического поглощения в красной части спектра (наиболее длинноволновая полоса поглощения порфиринов лежит в области 620–640 нм) они вызывают в опухолях незначительные по глубине фотоиндуцированные некрозы, в связи с чем их применение целесообразно лишь при поверхностных опухолях. Кроме того, они обладают неоднородным химическим составом, характеризуются низкой селективностью накопления в опухоли, часто являются причиной выраженной кожной токсичности [1, 3].

За последние годы в нашей стране и за рубежом для ФДТ разработан ряд фотосенсибилизаторов второго поколения (фотосенс, темпорфин, пурлитин, фоскан, фотодитазин, радахлорин, фотохлорин, фотолон и др.), которые обеспечивают большую глубину поражения опухолевой ткани за счет смещения макси-

мумов поглощения в более длинноволновую область спектра (650–670 нм) и обладают более выраженной селективностью накопления в опухолевой ткани по сравнению с препаратами первого поколения [1–6].

Специфичность накопления фотосенсибилизаторов в опухолевой ткани лежит в основе метода ФДТ [2, 5, 7]. Избирательность фотохимического повреждения опухоли в результате ФДТ основана в первую очередь на различиях в накоплении фотосенсибилизатора в опухоли по отношению к неизменным тканям – так называемой флуоресцентной контрастности. Однако для используемых в настоящее время препаратов фотогем и фотосенс флуоресцентная контрастность опухоль/норма невелика и составляет в среднем 2 ед. Данное обстоятельство требует разработки методик ФДТ, позволяющих повысить селективность фотодинамического воздействия.

В ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» разработана новая медицинская технология ФДТ, определены показания и критерии оценки ее эффективности, проведен анализ характера и тяжести осложнений, разработаны медикаментозные схемы лечения и профилактики осложнений, оценены непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Применение разработанной методики позволяет улучшить результаты органосохраняющего лечения онкологических больных.

Показания к использованию новой медицинской технологии:

- преинвазивный, внутриэпителиальный рак полых органов различных локализаций;
- начальный инвазивный ($T_1N_xM_0$) рак при отсутствии признаков метастазирования (в группе incurable по соматическому статусу больных);
- начальный рак ($T_1N_xM_0$) при первично-множественном поражении;

- поверхностный рецидив рака после хирургического или лучевого лечения.

Противопоказания к использованию новой медицинской технологии:

- индивидуальная непереносимость фотосенсибилизаторов;
- тяжелые соматические заболевания, не поддающиеся коррекции.

Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии:

- эндоскопы (например, «OLYMPUS MEDICAL SYSTEMS CORP», Япония, рег. №2006/1765);
- установки лазерные для фотодинамической терапии (например, на основе лазера на парах меди «Металаз-М» и на парах золота «Металаз-3» с набором диффузоров, ЗАО «НПОЛТ «МЕХАТРОН ЛТ», Россия, рег. №29/05010499/1477-01);
- фотосенсибилизаторы (например, фотосенс, концентрат для приготовления раствора для инфузий, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, рег. N000199/02 от 18.09.2013).

Описание медицинской технологии

Проведение ФДТ начинают с внутривенного введения фотосенсибилизатора в терапевтической дозе. Через интервал времени, оптимальный для конкретного препарата, проводят сеанс лазерного облучения опухоли (длина волны источника лазерного облучения 670 нм) с использованием стандартных кварцевых световодов с цилиндрическими диффузорами длиной 0,5; 1; 1,5 см, имеющих матрицу излучения 360°. При этом световод устанавливают в просвете органа на расстоянии 0,2–0,5 см (в зависимости от локализации новообразования и диаметра полого органа) от поверхности опухоли. Для лазерного облучения применяют одну или несколько позиций световода из расчета, что суммарное световое пятно превышает диаметр опухоли по плоскости на 0,2–0,5 см. Плотность энергии лазерного облучения одной позиции составляет 150 Дж/см². При проведении лечения опухолей эндоскопических локализаций используют стандартную эндоскопическую аппаратуру.

Механизм повреждающего действия при ФДТ основан на селективности накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани. Чем больше разница концентраций фотосенсибилизатора в опухоли по отношению к окружающей неповрежденной слизистой оболочке полого органа на момент проведения лазерного облучения, тем более селективного некроза опухоли удастся достигнуть без повреждения окружающей слизистой оболочки. Флюоресцентная контрастность таких препаратов как фотосенс и фотогем в опухоли по отношению к неизменной слизистой оболочке невысока и составляет в среднем 2–3 ед., в связи с чем вероятность фотодинамиче-

ского повреждения не только опухоли, но и слизистой оболочки при воздействии терапевтической дозой света весьма высока. С целью снижения дозы света на неповрежденную слизистую оболочку противоположной стенки полого органа в ходе лазерного облучения световоды устанавливают эксцентрично, ближе к поверхности опухоли.

Расчет времени лазерного облучения в зависимости от заданной дозы световой энергии (150 Дж/см²) для цилиндрических диффузоров осуществляют по следующей формуле: $t = ArWs/P$ (мин.), где A – коэффициент для диффузоров длиной 0,5 и 1 см равен 52 и 104 соответственно; r – расстояние от оси диффузора до опухоли (см); Ws – заданная плотность энергии (Дж/см²); P – мощность на выходе световода (мВт).

При проведении сеанса ФДТ в течение расчетного времени заданная доза световой энергии будет получена на поверхности, удаленной от световода на определенное расстояние.

Расчеты распределения светового потока на модели поперечного среза полого органа при эксцентричной установке диффузора (см. рисунок) показали, что при установке цилиндрического диффузора на расстоянии 0,2 см (расстояние ab) от поверхности опухоли сегментарного бронха (диаметр 0,5–0,6 см) при ФДТ отмечается уменьшение плотности мощности лазерного излучения на противоположной стенке (точка c) – в 2 раза, на боковой стенке (точка d) – на 1/3; при ФДТ опухоли долевого бронха (диаметр 0,8 см) – в 3 и 2 раза соответственно. При установке цилиндрического диффузора на 0,3 см (расстояние ab) от поверхности опухоли пищевода (диаметр 1,5–2 см) при ФДТ снижается плотность мощности лазерного излучения в области противоположной стенки (точка c) – в 3,5 раза, а в области боковой стенки (точка d) – в 3 раза. При ФДТ опухоли желудка и мочевого пузыря при установке цилиндрического диффузора на расстоянии до 1 см от опухоли (расстояние ab) плотность мощности лазерного излучения в области противоположной и боковой стенок снижается более чем в 10 раз.

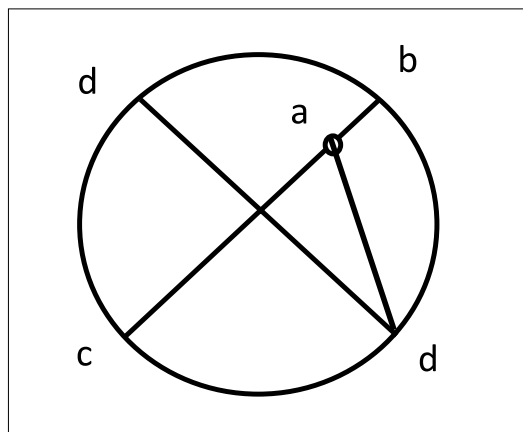


Рис. Модель поперечного среза полого трубчатого органа: а – ось цилиндрического диффузора; b – опухоль; с – противоположная от опухоли стенка органа; d – боковая стенка органа

Таким образом, данное расположение световода обеспечивает снижение повреждающего воздействия (снижение плотности мощности) на неизменную слизистую оболочку противоположной стенки при ФДТ рака бронхов, пищевода, мочевого пузыря и желудка в 2, 3,5 и более чем в 10 раз, соответственно; уменьшение плотности мощности в области боковой стенки полого органа происходит на 1/3, в 3 и более 10 раз, соответственно.

Возможные осложнения и способы их устранения

Осложнения и побочные эффекты при проведении ФДТ злокачественных опухолей связаны в основном со свойством фотосенсибилизаторов временно повышать чувствительность кожи к солнечному свету (кожная фототоксичность).

Для профилактики кожной фототоксичности разработан ряд мер, включающих:

- соблюдение светового режима, ограничивающего пребывание пациента на солнце;
- использование кожных мазей на основе антиоксидантов с первого дня после внутривенного введения фотосенсибилизатора в течение периода световой токсичности;

Эффективность использования новой медицинской технологии

ФДТ с использованием разработанной методики была применена у 153 больных. Среди них начальный центральный рак легкого диагностирован у 37 больных, начальный рак пищевода – у 48, желудка –

у 68. Мужчин было 110, женщин – 43, средний возраст больных составил 68 лет. Большинство пациентов (74,2%) были старше 60 лет. У 126 (82,4%) из 153 пациентов выбор ФДТ был обусловлен отказом пациентам в хирургическом лечении в связи с наличием выраженной сопутствующей патологии и преклонного возраста, у 10 (6,5%) – функциональной нерезектабельностью опухолей в связи с первично-множественным поражением легких, у 17 (11,1%) – был выбран самый больной.

В результате ФДТ полная регрессия опухоли получена у 87% больных начальным центральным раком легкого, у 77% больных раком пищевода и у 73% больных раком желудка.

Рецидив в сроки от 9 мес до 5 лет диагностирован у 9 (6,7%) пациентов: у 2 больных начальным центральным раком легкого (с успехом проведен повторный курс ФДТ), у 4 больных начальным раком пищевода (проведены повторные курсы ФДТ с полной регрессией у 3 больных, с частичной – у 1), у 3 больных начальным раком желудка (проведены повторные курсы ФДТ с полной регрессией у 2 больных, с частичной – у 1).

Результаты применения разработанной медицинской технологии свидетельствуют об ее эффективности. Она позволяет избежать воспалительных и некротических повреждений неизменной слизистой оболочки противоположной от опухоли стенки органа и поздних осложнений и достичь полной регрессии опухоли в зависимости от локализации в 73–87 % случаев при сроке наблюдения от 1 года до 11 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянец Е.А. Новые фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии // Российский химический журнал. – 1998. – Т. XLII, №5. – С. 9–16.
2. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 4. – С. 19–23.
3. Juzeniene A. and Moan J. The history of PDT in Norway: part one – identification of basic mechanisms of general PDT // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2007. – Vol. 4. – P. 3–11.
4. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 3–16.
5. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2004. – Vol. 1. – P. 279–293.
6. Moghissi K. and Dixon K. Photodynamic therapy in the management of malignant pleural mesothelioma: a review // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2005. – Vol. 2. – P. 135–147.
7. Moan J. and Peng Q. An outline of the history of PDT // Photodynamic Therapy. Comprehensive series in Photochem. Photobiol. Sci. Ed. T. Patrice. The Royal Society of Chemistry, London. – 2003. – P. 3–17.

REFERENCES

1. Luk'yanets E.A. Novye fotosensibilizatory dlya fotodinamicheskoi terapii (New photosensitizers for photodynamic therapy), *Rossiiskii khimicheskii zhurnal*, 1998, T. XLII, № 5, pp. 9–16.
2. Machinskaya E.A., Ivanova-Radkevich V.I. Obzor mekhanizmov selektivnogo nakopleniya fotosensibilizatorov razlichnoi khimicheskoi struktury v opukholevoi tkani (Review of selective accumulation of photosensitizers with different chemical structure in tumor tissue), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, № 4, pp. 19–23.
3. Juzeniene A. and Moan J. The history of PDT in Norway: part one – identification of basic mechanisms of general PDT, *Photodiag. Photodynam. Ther.*, 2007, Vol. 4, pp. 3–11.
4. Luk'yanets E.A. Poisk novykh fotosensibilizatorov dlya fotodinamicheskoi terapii (Search for new photosensitizers for photodynamic therapy), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 3, pp. 3–16.
5. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization, *Photodiag. Photodynam. Ther.*, 2004, Vol. 1, pp. 279–293.
6. Moghissi K. and Dixon K. Photodynamic therapy in the management of malignant pleural mesothelioma: a review, *Photodiag. Photodynam. Ther.*, 2005, Vol. 2, pp. 135–147.
7. Moan J. and Peng Q. An outline of the history of PDT, *Photodynamic Therapy. Comprehensive series in Photochem. Photobiol. Sci. Ed. T. Patrice. The Royal Society of Chemistry, London*, 2003, pp. 3–17.

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR EARLY CANCER OF HOLLOW ORGANS

Filonenko EV, Sokolov VV, Menenkov VD, Krylova GP
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

New medical technology of photodynamic therapy for cancer of hollow organs with photosens determines parameters of irradiation (sites of placement and position of light guide, number of positions and duration of irradiation) to reduce probability of injury during irradiation of intact mucosa in hollow organ due to optimization of light dose. The technology allows to avoid inflammatory and necrotic injury of intact mucosa on the contralateral wall of organ and late complications and to achieve complete tumor regression depending on localization in 73–87% of cases for follow-up period from 1 to 11 years.

Keywords: cancer of hollow organs, photosens, photodynamic therapy, parameters of irradiation.

Контакты: Филоненко Е.В. E-mail: derkul@yandex.ru