

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Е.В. Гребёнкина<sup>1</sup>, С.В. Гамаюнов<sup>1</sup>, С.С. Кузнецов<sup>2</sup>, О.В. Оноприенко<sup>1</sup>,  
Н.А. Илларионова<sup>1</sup>, Н.М. Шахова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ НО «Нижегородский областной онкологический диспансер», г. Н. Новгород

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Н. Новгород

<sup>3</sup> ФГБУН «Институт прикладной физики РАН», г. Н. Новгород

## Резюме

Описан опыт лечения предрака и раннего рака шейки матки методом фотодинамической терапии у 12 пациенток с диагнозом CIN II-III и cancer in situ. Фотосенсибилизатор хлоринового ряда фотолон вводили внутривенно в дозе 0,75–1,15 мг/кг массы тела пациентки. Через 1,5–2 ч выполняли сеанс облучения с использованием полипозиционной методики лазерного воздействия (плотность энергии лазерного излучения одной позиции 150 Дж/см<sup>2</sup>, плотность мощности 400–500 мВт/см<sup>2</sup>). Через 30 дней после лечения проводили конизацию шейки матки с выскабливанием цервикального канала, оценивая результат фотодинамической терапии. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала эффект лечения у 4 пациенток оценен как полная регрессия, у 7 пациенток обнаружены мелкие очаги CIN I, у 1 пациентки – очаги CIN II. У 8 из 10 ВПЧ-положительных пациенток после проведения лечения была получена полная эрадикация ВПЧ. При проведении процедуры облучения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

Выраженный терапевтический эффект, высокая противовирусная активность и хорошая переносимость позволяют рассматривать фотодинамическую терапию в качестве альтернативного органосохраняющего лечения раннего рака и предрака шейки матки.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, предрак шейки матки, CIN, cancer colli uteri in situ, ВПЧ, противовирусная активность.

## Введение

Рак шейки матки (РШМ) находится на первом месте по частоте злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста (15–39 лет) и является чаще всего причиной смерти от онкологических заболеваний в развивающихся странах [1]. В последнее десятилетие регистрируется увеличение практически вдвое числа заболевших женщин в возрасте от 20 до 40 лет (41,21%). Это особенно заметно в группе пациенток моложе 29 лет, где прирост этого показателя за это десятилетие составил около 15% [2].

Предрак шейки матки – цервикальные интраэпителиальные неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) – инициируется и поддерживается персистирующей инфекцией, вызванной вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) [3]. В настоящее время не существует методов прогнозирования течения CIN у конкретной больной, то есть определить наступит ли стойкая персистенция или прогрессия в сторону более высокой степени неоплазии либо инвазивного РШМ и продолжительность этого процесса невозможно [4]. Для предсказания исхода неоплазии и построения индивидуального прогноза изучается продукция молекулярных маркеров при разных степенях CIN и стадиях РШМ и их экспрессия под влиянием отдельных генов ВПЧ, в основном E6 и E7, на этапах вирусного канцерогенеза. Наиболее изученным из них является p16INK4a, однако

данные о других маркерах инициируемой ВПЧ ВКР опухолевой трансформации клеток через различные сигнальные пути часто противоречивы [7, 8]. При CIN I вероятность регрессии высока (60–70%), а регрессирующие крайне редко CIN II–III являются облигатным предраком [9].

Опыт показывает, что необходим поиск органосохраняющих методов лечения, а также разработка и внедрение новых, патогенетически обоснованных подходов к лечению ВПЧ – ассоциированных поражений цервикального эпителия. Решение этих задач стало возможным в результате применения в клинической онкологии новых современных методов лечения злокачественных новообразований, в том числе основанных на достижениях химии, биологии и квантовой физики. Среди них особое место занимает фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ – метод лечения опухолевых заболеваний, основанный на взаимодействии фотосенсибилизатора и света строго определенной длины волны. В результате фотодинамической реакции происходит некроз опухолевой ткани и ее замещение соединительно-тканевыми структурами. Фотохимическая реакция ведет к прямой гибели клеток за счет синглетного кислорода, повреждению сосудистого русла опухолевой ткани, вызывает иммунный ответ.

ФДТ вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки активно изучается и приме-

няется в ведущих онкологических учреждениях РФ, в частности в ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена» [8]. На базе Нижегородского областного онкологического диспансера ФДТ для лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки начали применять в марте 2012 г.

## Материалы и методы

В настоящем исследовании на базе Нижегородского областного онкологического диспансера изучен терапевтический эффект после проведения ФДТ различной патологии шейки матки.

Цель исследования – определение эффективности и безопасности проведения ФДТ у больных с CIN II-III, cancer in situ шейки матки. Необходимо было оценить эффективность и переносимость ФДТ у пациенток с CIN II-III и cancer in situ шейки матки после проведения ФДТ; оценить переносимость сеанса ФДТ в сравнении со стандартной схемой лечения таких пациенток (конизация шейки матки и выскабливание цервикального канала) и выявить возможные побочные эффекты и осложнения при проведении ФДТ.

В рамках исследования было обследовано и пролечено 12 пациенток в возрасте от 26 до 38 лет, из них 8 больных были с диагнозом CIN III, 4 – с диагнозом cancer in situ.

Комплексное клиническое обследование включало ОКТ-кольпоскопию (кольпоскопия с проведением традиционных тестов + ОКТ – оптическая когерентная томография в скоростной модификации), качественный ПЦР-анализ на абсолютные патогены, исследование мазка на флору влагалища, ВПЧ-тестирование, цитологическое исследование, биопсию шейки матки.

Лечение пациенток было двухэтапным: на первом этапе проводилась ФДТ шейки матки, на втором этапе через 30 дней после ФДТ – конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала (оценивался эффект ФДТ).

Лазерное воздействие на шейку матки осуществлялось в первую фазу менструального цикла (для исключения беременности) через 1,5–2 ч после введения фотосенсибилизатора хлоринового ряда фотолон в дозе 0,75–1,15 мг/кг. Препарат вводился внутривенно в 200 мл физиологического раствора в течение 30 мин. Использовалась полипозиционная методика лазерного воздействия: ФДТ проводилась как на всем протяжении цервикального канала, так и всей площади влагалищной порции шейки матки. Для доставки лазерного излучения к эндоцервику применяли кварцевые световоды с цилиндрическими диффузорами длиной 3,0 см, дающими матрицу света на 360%, к влагалищной порции шейки матки – макролинза со световым пятном диаметром от 1,0 до 2,0 см. Плотность энергии лазерного излучения одной позиции облучения составляла 150 Дж/см<sup>2</sup>, плотность мощности 400–500 мВт/см<sup>2</sup>.

## Результаты

У пациенток инфицированность ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56 типы) была выявлена у 10 из 12 пациенток, 2 женщины были вирус-негативными. После проведения сеанса ФДТ завершение процессов эпителизации шейки матки наступало к 4-ой неделе, в этот срок оценивалась противовирусная эффективность ФДТ. Результаты показали, что полная эрадикация ВПЧ достигнута у 8 из 10 ВПЧ-положительных пациенток.

На втором этапе лечения, который выполнялся после полной эпителизации шейки матки (через 1 мес. после ФДТ) была проведена конизация с выскабливанием цервикального канала. Гистологическое исследование послеоперационного материала позволило оценить эффективность ФДТ. В результате у 4 пациенток была достигнута полная регрессия первичной опухоли, мелкие фокусы CIN I зафиксированы у 7 пациенток, у 1 пациентки сохранилась CIN II. У всех пациенток с частичной опухолевой регрессией края резекции были CIN-негативными.

При проведении ФДТ не зарегистрировано осложнений или побочных эффектов. Отмечена хорошая переносимость процедуры ФДТ, лишь у 2 пациенток наблюдались боли внизу живота во время ФДТ, что потребовало назначения нестероидных противовоспалительных средств с анальгетической целью.

Сроки наблюдения за пациентками составили 9 мес. ОКТ-кольпоскопия, цитологическое, вирусологическое исследование, по необходимости гистологическое (биопсия) исследование, проводились каждые 3 мес. Отмечен один рецидив cancer in situ у пациентки после ФДТ и последующей конизации, что потребовало проведения повторного сеанса ФДТ. Следует отметить, что у данной больной после ФДТ зарегистрирована частичная регрессия опухоли с наличием участков CIN II.

## Заключение

Проведенные исследования показали, что ФДТ шейки матки является альтернативным методом лечения раннего рака и предрака шейки матки, дает возможность сохранить анатомическую и функциональную целостность органа, что немаловажно для реализации репродуктивной функций. Наши результаты подтверждают полученные в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» данные, что ФДТ вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки является «минимальным вариантом» органосберегающего лечения с одновременным противоопухолевым и противовирусным воздействием.

Зарегистрированные у большинства пациенток положительные результаты лечения свидетельствуют о высокой противоопухолевой эффективности ФДТ. Полная эрадикация ВПЧ у 80% ВПЧ-положительных пациенток свидетельствует о выраженном противовирусном эффекте ФДТ, что значительно снижает вероят-

ность возникновения рецидивов папилломавирусной инфекции и ассоциированных с ней CIN.

Отсутствие осложнений и побочных эффектов ФДТ в данном исследовании может свидетельствовать о безопасности метода. ФДТ шейки матки не требует наркоза.

Неполный ответ или рецидивы после ФДТ полученные в данном исследовании, по нашему мне-

нию, могут быть связаны с применением неадекватной дозы облучения, недостаточным накоплением фотосенсибилизатора в опухоли. Неудачи могут быть минимизированы при использовании флюоресцентного мониторинга накопления препарата и его выгорания в ходе лечения, применения многоэтапного лечения и комбинации ФДТ с другими методами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. Cancer Statistics, 2008 // CA Cancer J Clin. – 2008. – Vol. 58. – P. 71–96.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 256 с.
3. Fisher M., Rosenfeld W.D., Burk R.D. Cervicovaginal human papillomavirus infection in buburman adolescents and young adults // J Pediatr. – 2001. – Vol. 119. – P. 821–825.
4. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – М.: «ГЕОТАР-Медицина», 2011.
5. Короленкова Л.И. Клинические и технические особенности электрохирургической конизации шейки матки у больных цервикаль-
- ной интраэпителиальной неоплазией III // Акуш. и гин. – 2012. – № 3. – С. 54–59.
6. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М., 2003. – 90 с.
7. Sun X.G., Ma S.Q., Zhang J.X., Wu M. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients // Chin. Med. J. – 2009. – Vol. 122, № 4. – P. 367–372.
8. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Возможности фотодинамической терапии для вторичной профилактики вирус-ассоциированного предрака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3 (45). – С. 16–21.

## PHOTODYNAMIC THERAPY FOR CERVICAL LESIONS

Grebekina EV<sup>1</sup>, Gamajunov SV<sup>1</sup>, Kuznetsov SS<sup>2</sup>, Onoprienko OV<sup>1</sup>, Illarionova NA<sup>1</sup>, Shakhova NM<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod regional oncological dispensary, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

<sup>3</sup>Institute of Applied Physics of RAS, Nizhny Novgorod

The experience of treatment for precancer and early cervical cancer by photodynamic therapy in 12 patients with primary diagnosis H-SIL (CIN II–III) and cancer in situ is described. Chlo-rine photosensitizer Photolon was given intravenously at a dose of 0.75–1.15 mg/kg body weight. 2.5 h later the treatment with polyposition laser exposure (light dose – 150 J/cm<sup>2</sup>, light power density – 400–500 mW/cm<sup>2</sup>) was made. Thirty days later conization of the cervix with endocervical curettage assessing therapeutic response of cervical tumor tissue was performed. According to histological data complete response was in 4 patients, minute foci of CIN I were determined in 7 patients, 1 patient had foci of CIN II. 8 of 10 HPV-positive patients had complete eradication of HPV after treatment. There were no serious adverse events after light exposure.

Marked therapeutic response, high anti-viral activity and good feasibility allow to consider photodynamic therapy as alternative organ-sparing treatment of early cancer and pre-cancer of cervix.

**Keywords:** photodynamic therapy, cervical pre-cancer, CIN, cancer colli uteri in situ, HPV, anti-viral activity.

**Контакты:** Н.М.Шахова, E-mail: natalia.shakhova@gmail.com