

BIOMEDICAL

PHOTONICS

Том 5, № 1, 2016

В НОМЕРЕ:

- Исследование кинетики затухания фотолюминесценции молекулярных нанокристаллов фталоцианина алюминия при взаимодействии с иммунокомпетентными клетками
- Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы
- Внутривокальное введение фотолонга при фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи
- Брахитерапия в лечении рака влагалища



BMP



Миссия ГК «ВИТАМАКС» – в продвижении инновационных лекарственных препаратов и медицинского оборудования для внедрения и развития высокотехнологичной медицинской помощи и улучшения качества жизни пациентов.

ГК «ВИТАМАКС» осуществляет деятельность в следующих направлениях:

- Формирует маркетинговую стратегию и внедряет новые методы лечения (лекарственные препараты, медицинское оборудование).
- Проводит клинические исследования.
- Мониторит побочные эффекты на лекарственные препараты, выясняет мнения врачей и ключевых лидеров мнений.
- Управляет жизненным циклом продвигаемых продуктов на рынке. Формирует и удовлетворяет спрос.
- Организует Государственную регистрацию лекарственных препаратов, медицинского оборудования, методов лечения.
- Осуществляет патентную защиту лекарственных препаратов, медицинского оборудования, методов лечения.
- Выполняет логистическую функцию (лекарственные препараты, медицинское оборудование) и в оптовом, и в розничном каналах продаж

По направлению организации и комплексного оснащения кабинета и отделения Фотодинамической терапии и Флюоресцентной диагностики в лечебно-профилактических учреждениях:



Мы рады помочь Вам в организации ФДТ и ФД в вашем учреждении в соответствии с вашими потребностями и на основании ваших приоритетов в организации оказания медицинской помощи:

- в комплексном оснащении кабинетов ФДТ и ФД
- в организации изготовления производителями (ООО «МИЛОН лазер», ЗАО «БИОСПЕК») под ваши требования лазерного оборудования и в его поставке;
- в поставке фотосенсибилизаторов (Радахлорин, Фотосенс, Аласенс);
- в организации обучения врачей-онкологов с получением сертификата по ФДТ;
- в организации круглых столов с приглашением интересных вам лидеров мнений, имеющих богатый опыт в ФДТ и ФД

Контакты ЗАО «Компания Витамакс»:

**Россия, 630001, г. Новосибирск, ул. Калинина, 57
Для писем: 630001, г. Новосибирск, а/я 310
Тел./факс: 8 (383) 225-24-06, 225-53-14
E-mail: office@vitamax.biz**

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый,
мультидисциплинарный журнал.
Выходит 4 раза в год.
Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Издательство «Агентство МОРЕ».
Адрес издательства: Москва,
Хохловский пер., д. 9

Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
Переводчик	Урлова А.Н.
Компьютерная верстка	Ганеева И.Я.
Компьютерный дизайн	Кренева Е.И. Ганеева И.Я.

Адрес редакции:

Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3
Тел. 8 (495) 945-86-60
www: PDT-journal.ru
E-mail: PDT-journal@mail.ru

Адрес для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 13

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС
77-51995, выдано 29.11.2012 Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по каталогу агентства

«Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за
содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов,
которая может не совпадать с мнением
редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Национальная Фотодинамическая Ассоциация
МНИОИ им. П.А. Герцена

FOUNDERS:

Russian Photodynamic Association
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор

EDITOR-IN-CHIEF:

Filonenko E.V., doctor of medical science, professor

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Грин М.А., доктор химических наук, профессор (Москва)
Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор
(Москва)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Grin M.A., doctor of chemical sciences, professor (Moscow)
Loschenov V.B., doctor of physics and mathematics, professor (Moscow)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Каприн А.Д., чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор
(Москва)
Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор (Москва)
Миронов А.Ф., доктор химических наук, профессор (Москва)
Пономарев Г.В., доктор химических наук, профессор (Москва)
Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор (Москва)
Истомин Ю.П., доктор медицинских наук, профессор
(Минск, Беларусь)
Bolotine L., профессор (Нанси, Франция)
Douplik A., профессор (Торонто, Канада)
Steiner R., профессор (Ульм, Германия)

EDITORIAL BOARD:

Kaplan M.A., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Kaprin A.D., corresponding member of RAS, doctor of medical science,
professor (Moscow)
Lukyanets E.A., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Mironov A.F., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Ponomarev G.V., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Romanko Yu.S., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Stranadko E.F., doctor of medical science, professor (Moscow)
Yakubovskaya R.I., doctor of biological sciences, professor (Moscow)
Istomin Yu.P., doctor of medical science, professor (Minsk, Belarus)
Bolotine L., professor (Nancy, France)
Douplik A., professor (Toronto, Canada)
Steiner R., professor (Ulm, Germany)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Исследование кинетики затухания фотолюминесценции молекулярных нанокристаллов фталоцианина алюминия при взаимодействии с иммунокомпетентными клетками

Ф.Г. Быстров, В.И. Макаров, Д.В. Поминова, А.В. Рябова, В.Б. Лощенов

3

Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы

Е.В. Филоненко, Э.К. Сарибекян, В.И. Иванова-Радкевич

9

Внутриочаговое введение фотолон при фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи

Т.Е. Сухова

15

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Брахитерапия в лечении рака влагалища

А.Д. Каприн, В.Н. Галкин, С.А. Иванов, В.А. Солодкий, В.А. Титова

22

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Пресс-релиз зимней школы по флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии

27

ORIGINAL ARTICLES

Analysis of photoluminescence decay kinetics of aluminum phthalocyanine nanoparticles interacting with immune cells

Bystrov F.G., Makarov V.I., Pominova D.V., Ryabova A.V., Loschenov V.B.

3

Capabilities of intraoperative photodynamic therapy for treatment of locally advanced breast cancer

Filonenko E.V., Saribekyan E.K., Ivanova-Radkevich V.I.

9

Intralesional injection of fotolon for photodynamic therapy of basal cell carcinoma

Sukhova T.E.

15

REVIEW OF LITERATURE

Brachytherapy in treatment of vaginal cancer

Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Solodkiy V.A., Titova V.A.

22

PRESS RELEASE

Press release about winter school on fluorescence diagnosis and photodynamic therapy

27

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ЗАТУХАНИЯ ФОТОЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ НАНОКРИСТАЛЛОВ ФТАЛОЦИАНИНА АЛЮМИНИЯ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ

Ф.Г. Быстров¹, В.И. Макаров², Д.В. Поминова², А.В. Рябова^{1,2}, В.Б. Лощенов^{1,2}

¹Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

²Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

Резюме

Работа посвящена исследованию кинетики фотолюминесценции коллоидных растворов молекулярных нанокристаллов фталоцианина алюминия при различных pH и при взаимодействии с иммунокомпетентными клетками (макрофагами). Изучение кинетики проводилось при помощи системы регистрации, основанной на стрик-камере с пикосекундным разрешением (до 15 пс) C10627-13 Hamamatsu Photonics, сопряженной с волоконно-оптическим спектрометром, при пикосекундном лазерном возбуждении. В ходе эксперимента было зафиксировано изменение кинетики затухания флуоресценции, выраженное в появлении дополнительных компонент времени жизни флуоресценции. Количество компонент и длительность времени жизни изменялись при взаимодействии с клетками и в зависимости от pH. Так, при pH 2 было зафиксировано наличие двух времён жизни флуоресценции: 5 нс, что соответствует молекулярной форме в растворе, и 1,5 нс, что соответствует связанному состоянию молекулы фталоцианина. Так как кроме наночастиц в растворе других возможных объектов связывания нет, то, с большой степенью достоверности, можно предположить, что связывание происходит именно с наночастицами. Исследование времени жизни флуоресценции наночастиц фталоцианина алюминия в макрофагах показало наличие двух компонент порядка 9 нс и 4,5 нс. Была предложена модель перехода поверхностных молекул фталоцианина алюминия из пара- в орто-положение относительно поверхности кристаллической наночастицы.

Ключевые слова: фталоцианин алюминия, фотолюминесценция, наночастицы, иммунокомпетентные клетки.

Для цитирования: Быстров Ф.Г., Макаров В.И., Поминова Д.В., Рябова А.В., Лощенов В.Б. Исследование кинетики затухания фотолюминесценции молекулярных нанокристаллов фталоцианина алюминия при взаимодействии с иммунокомпетентными клетками // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 3–8.

Контакты: Быстров Ф.Г., e-mail: augustbystrov@gmail.com

ANALYSIS OF PHOTOLUMINESCENCE DECAY KINETICS OF ALUMINUM PHTHALOCYANINE NANOPARTICLES INTERACTING WITH IMMUNE CELLS

Bystrov F.G.¹, Makarov V.I.², Pominova D.V.², Ryabova A.V.^{1,2}, Loschenov V.B.^{1,2}

¹National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

²General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

This work is dedicated to the study of the photoluminescence kinetics of aluminum phthalocyanine nanoparticles in colloidal solutions at different pH and in the interaction with immune cells (macrophages). For measurements we used a registration system based on Hamamatsu streak camera (C10627-13 Hamamatsu Photonics) with picosecond temporal resolution (15 ps), conjugated with the fiber-optic spectrometer and picosecond laser pumping. The changes in fluorescence decay kinetics as additional lifetime components of fluorescence were found during the experiment. The number of components and duration of lifetimes changed while interacting with cells and depends on pH. At pH 2 the presence of two fluorescence lifetimes was recorded: the first one was 5 ns, which corresponded to the molecular form in solution, and 1.5 ns, which corresponded to bound state of phthalocyanine molecules. Due to the absence of other possible objects for bounding in the solution except of the nanoparticles we can suggest with a high degree of accuracy that the bounding occurs with the very these nanoparticles. Analysis of the fluorescence lifetimes of aluminum phthalocyanine nanoparticles in macrophages indicated the presence of two components: 9 ns and 4.5 ns. A model of surface molecules transitions from parallel to perpendicular position, regarding to the plane of the crystal nanoparticle was proposed.

Keywords: aluminum phthalocyanine, photoluminescence, nanoparticles, immune cells.

For citations: Bystrov F.G., Makarov V.I., Pominova D.V., Ryabova A.V., Loschenov V.B. Analysis of photoluminescence decay kinetics of aluminum phthalocyanine nanoparticles interacting with immune cells, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 1, pp. 3–8 (in Russian).

Contacts: Bystrov F.G., e-mail: augustbystrov@gmail.com

Введение

Использование кристаллических наночастиц органических фотосенсибилизаторов для флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ), например, наночастиц фталоцианина алюминия (НЧ-АІРс), имеет ряд преимуществ по сравнению с молекулярными фотосенсибилизаторами. Таким фотосенсибилизатором является наноформа фталоцианина алюминия (НЧ-АІРс). Находясь в водном коллоиде, НЧ-АІРс не флуоресцируют и фотодинамически не активны, но при попадании в организм под воздействием некоторого биологического окружения начинают проявлять флуоресцентные свойства. Так, в организме после аппликации НЧ-АІРс возникновение интенсивной флуоресценции и фотодинамической активности происходит преимущественно в патологически измененной ткани, при этом в здоровых тканях этот эффект значительно слабее. В работе [1] исследовалось применение НЧ-АІРс для оценки риска отторжения аутотрансплантатов кожи. Было установлено, что при аппликации коллоидного раствора НЧ-АІРс под аутотрансплантаты происходит увеличение интенсивности флуоресценции при воспалительном отторжении. В работе [2] оценивалась возможность приме-

нения НЧ-АІРс для ФД и ФДТ заболеваний суставов. После лазерного воздействия в области исследования наблюдался отчетливый фотобликинг, который отсутствует при использовании молекулярной формы данного фотосенсибилизатора.

Материал и методы

Для исследования кинетики фотолюминесценции НЧ-АІРс нами был разработан измерительный комплекс (рис. 1), основанный на стрик-камере с пикосекундным временным разрешением (15 пс) Hamamatsu C10627-13, сопряженной с волоконно-оптическим спектрометром. Для возбуждения использовали полупроводниковый лазер Hamamatsu с длительностью импульса 67 пс и с длиной волны 637 нм. В процессе измерений использовали метод время-коррелированного счета единичных фотонов [3, 4].

На рис. 2 представлен принцип работы электронно-оптического преобразователя. Фотолюминесценция, возбужденная в образце лазерным источником, собирается в оптическое волокно и далее попадает в монохроматор. Излучение, прошедшее монохроматор, формирует на фотокатод изображении, которое

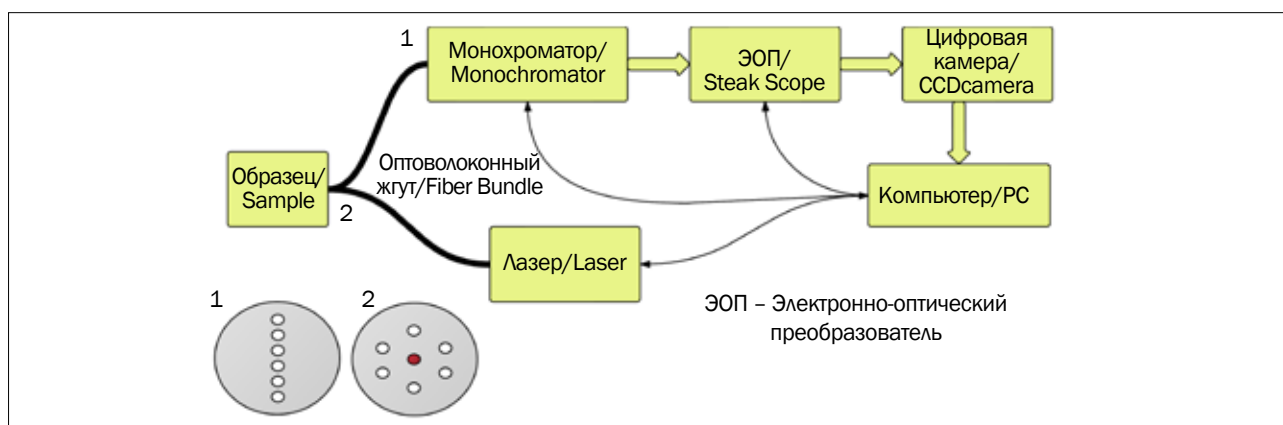


Рис. 1. Схема экспериментальной установки: 1 – выходной конец оптоволоконного жгута, 2 – дистальный конец оптоволоконного жгута

Fig. 1. Scheme of the experimental facility: 1 – outlet end of fiber bundle, 2 – distal end of fiber bundle

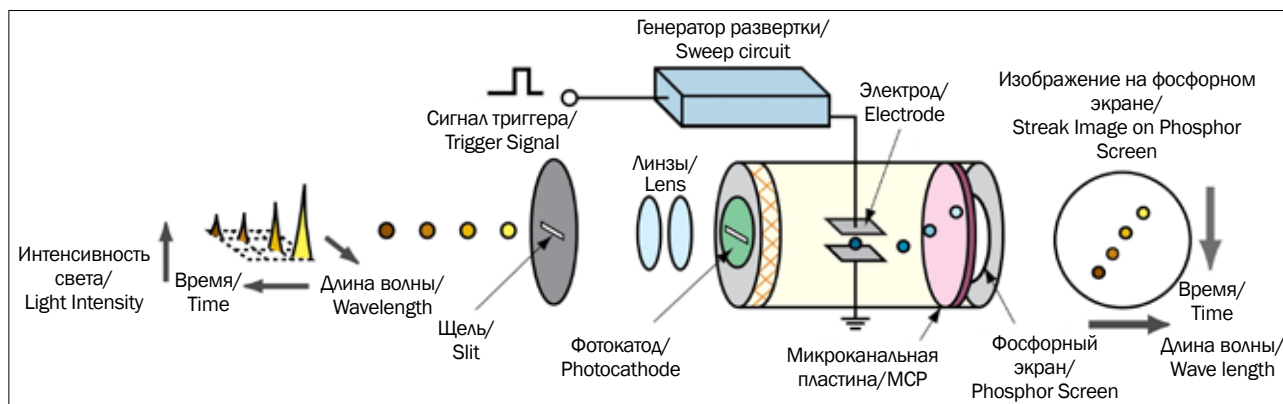


Рис. 2. Принцип работы электронно-оптического преобразователя

Fig. 2. Operating principle of electro-optical converter

конвертируется в электронный сигнал. Внутри электронно-оптического преобразователя параллельно оптической оси на электроны действует ускоряющее поле, которое заставляет их двигаться от фотокатода к фосфорному экрану. В процессе движения к электродам прикладывается переменное поле, перпендикулярное направлению их движения, осуществляющее развертку по времени. После развертки электроны попадают на микроканальную пластину, после чего сигнал регистрируется CCD камерой и передается на компьютер, где происходит математическая обработка полученного спектра тушения флуоресценции с целью получения информации о времени жизни флуоресценции и о распределении числа фотонов зарегистрированных стрик-камерой между компонентами времени жизни.

На подготовительном этапе работ были проведены исследования по изучению зависимости интенсивности коэффициента поглощения и флуоресценции коллоида наночастиц фталоцианина алюминия от pH. Полученные зависимости спектров поглощения и флуоресценции коллоида наночастиц фталоцианина алюминия от pH представлены на рис. 3 и рис. 4, соответственно. Измерение спектров поглощения проводилось на компьютеризированном спектрофотометре Hitachi U-3400. Для измерения спектров флуоресценции использовали лазерный спектрометр ЛЭСА-01-БИОСПЕК.

Из спектров флуоресценции, приведенных на рис. 4, видно, что интенсивность флуоресценции наночастиц фталоцианина алюминия в коллоиде зависит от pH. Так, наиболее интенсивная флуо-

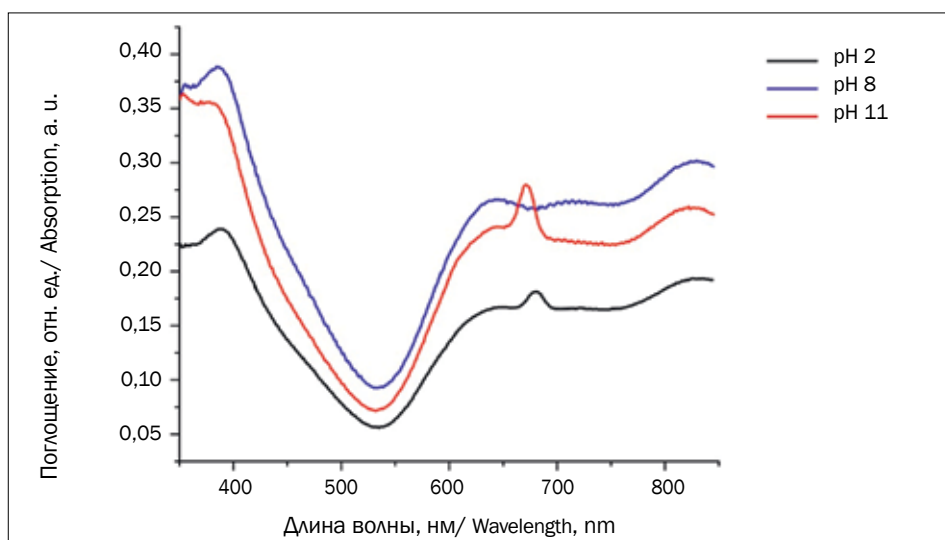


Рис. 3. Спектр поглощения НЧ-А1Рс в коллоиде в зависимости от pH
Fig. 3. Absorption spectrum of NP-A1Pc in colloidal solution depending on pH

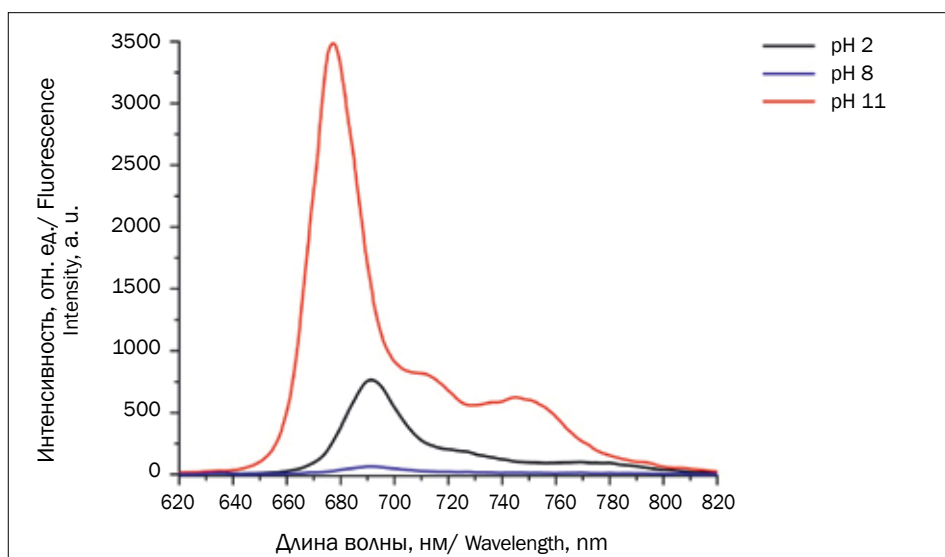


Рис. 4. Спектр флуоресценции НЧ-А1Рс в коллоиде в зависимости от pH
Fig. 4. NP-A1Pc fluorescence spectrum in colloidal solution depending on pH

ресценция была зафиксирована при pH 11; при pH 2 интенсивность флуоресценции была меньше чем в 3 раза; при нейтральном pH 8 практически полностью отсутствовала.

Результаты и обсуждение

Полученные с помощью стрик-камеры спектры кинетики тушения флуоресценции коллоида наночастиц фталоцианина при различных pH приведены на рис. 5 и рис. 6. При анализе спектра для pH 2 было установлено визуальное сходство со спектром затухания флуоресценции для молекулярной формы фталоцианина алюминия. Однако математическая обработка данного спектра показала наличие двух времен жизни флуоресценции: 5 нс (72% от общего числа фотонов) и 1,5 нс (28% от общего числа фотонов) с $\chi^2 = 1,092$, тогда как у водного раствора сульфированного фталоцианина алюминия одно время жизни длительностью 5 нс. При pH 11 было получено два времени жизни: 3 нс (51% от общего числа фотонов) и 0,5 нс (49% от общего числа фотонов) с $\chi^2 = 1,009$.

Величина χ^2 называется редуцированным распределением хи-квадрат и равна:

$$\chi^2 = \frac{1}{V} \sum_i \frac{(M_i - C_i)^2}{M_i}$$

где M_i – значение экспериментально исследуемой величины в i -ой точке, C_i – математически аппроксимированное значение исследуемой величины в i -ой точке, V – количество степеней свободы. С более детальным описанием модели, использованной для оценки качества аппроксимации, можно ознакомиться в работах [5, 6].

Особый интерес в рамках данной работы представляло исследование кинетики затухания флуоресценции НЧ-АІРс, находящихся внутри клеток и участвующих в процессе приживления. Для этого была использована культура моноцитов ТНР-1, широко применяемая для имитации макрофагов. Моноциты при воспалении трансформируются в макрофаги. Для индукции пролиферации ТНР-1 в культуре были использованы фитогемагглютинин-П (ФГА) и конканавалин А (Кон А). ФГА и Кон А добавляли к моноцитам в концентрации 10 мкг/мл. Через 2 сут к активированному таким образом моноцитам добавляли коллоид НЧ-АІРс. Через 1 сут после добавления НЧ-АІРс клетки промывали, осаждали центрифугированием и полученную клеточную массу исследовали с использованием время-разрешенной спектроскопии.

Для контрольного образца моноцитов без активации лектинами анализ кинетики затухания флуоресценции (рис. 7) показал наличие двух времен жизни: 6 нс (93% от общего числа зарегистрированных фотонов) и 1,5 нс (7% от общего числа зарегистрированных фотонов) с $\chi^2 = 1,024$.

Анализ кинетики затухания флуоресценции НЧ-АІРс в макрофагах, активированных ФГА и Кон А, показал схожесть их спектров. Кинетика затухания флуоресценции НЧ-АІРс в макрофагах, активированных ФГА, представлена на рис. 8. Кинетика затухания флуоресценции НЧ-АІРс в макрофагах, активированных Кон А, имеет такой же вид и схожие времена жизни.

Суммарно результаты исследования кинетики люминесценции НЧ- АІРс в макрофагах представлены в табл.

Результаты исследований показывают, что взаимодействие НЧ-АІРс с моноцитами/макрофагами приводит к изменению времени жизни их флуоресценции. Схожие наблюдения были зафиксированы в работе [7], где было предложено оценивать эффективность лече-

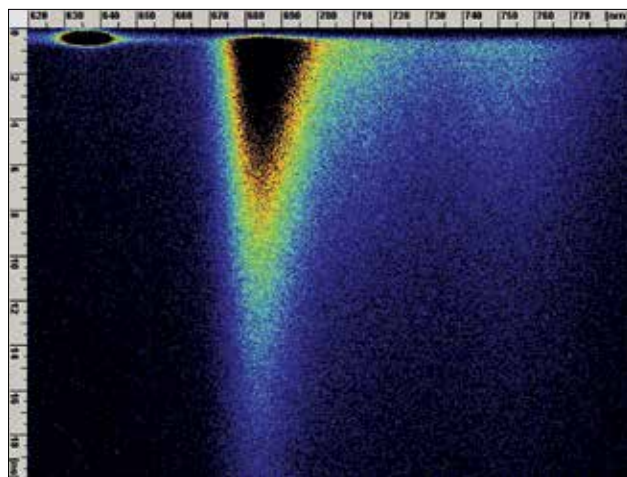


Рис. 5. Спектр кинетики деградации флуоресценции НЧ-АІРс в коллоиде при pH 2
Fig. 5. NP-A1Pc fluorescence decay kinetics spectrum in colloidal solution at pH 2

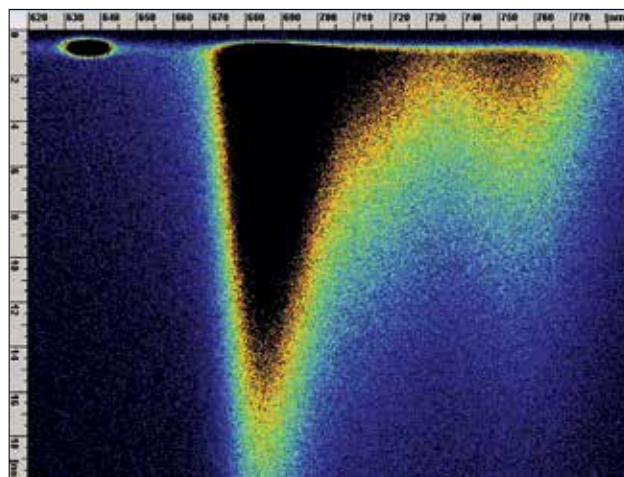


Рис. 6. Спектр кинетики деградации флуоресценции НЧ-АІРс в коллоиде при pH 11
Fig. 6. NP-A1Pc fluorescence decay kinetics spectrum in colloidal solution at pH 11

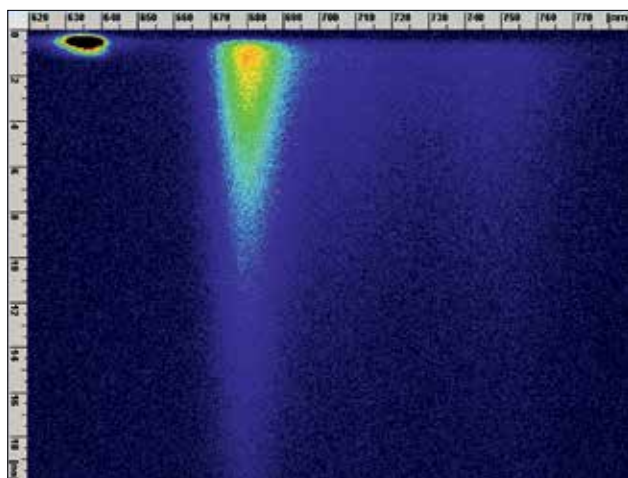


Рис. 7. Спектр кинетики тушения флуоресценции, полученный от клеточной массы моноцитов THP-1, инкубированных с НЧ-A1Pc

Fig. 7. Fluorescence decay kinetics spectrum obtained from monocyte THP1 cell mass incubated with NP-A1Pc

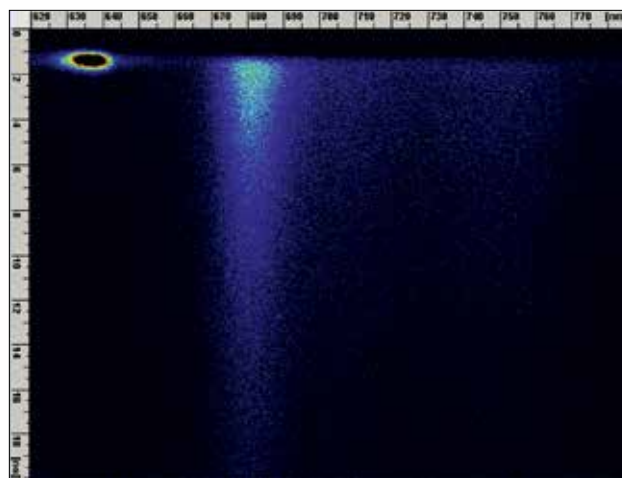


Рис. 8. Спектр кинетики тушения флуоресценции, полученный от клеточной массы моноцитов THP-1, активированных ФГА и инкубированных с НЧ-A1Pc

Fig. 8. Fluorescence decay kinetics spectrum obtained from monocyte THP1 cell mass activated by PHA and incubated with NP-A1Pc

Таблица

Время жизни люминесценции НЧ-A1Pc в активированных и не активированных макрофагах

Table

Duration of luminescence lifetime of NP-A1Pc in activated and non-activated macrophages

Образец Sample	Время жизни, τ нс Duration of life-time, τ ns	Распределение фотонов по τ Distribution of photons according to τ	Число фотонов пришедших за время t Number of photons arrived in a time t	Критерий согласия χ^2 Chi-squared test χ^2
Моноциты THP-1, инкубированные с НЧ-A1Pc Monocytes THP1 incubated with NP-A1Pc	$\tau_1 = 6$ нс $\tau_1 = 6$ ns $\tau_2 = 1,5$ нс $\tau_2 = 1,5$ ns	93% фотонов 93% of photons 7% фотонов 7% of photons	6450 фотонов 6450 of photons	$\chi^2 = 1,024$
Клетки THP-1, активированные Кон А, инкубированные с НЧ-A1Pc THP-1 cells activated by Con A and incubated with NP-A1Pc	$\tau_1 = 9$ нс $\tau_1 = 9$ ns $\tau_2 = 4,5$ нс $\tau_2 = 4,5$ ns	32% фотонов 32% of photons 68% фотонов 68% of photons	7335 фотонов 7335 of photons	$\chi^2 = 1,013$ $\chi^2 = 1,013$
Клетки THP-1, активированные ФГА, инкубированные с НЧ-A1Pc THP1 cells activated by Con A and incubated with NP-A1Pc	$\tau_1 = 9,3$ нс $\tau_1 = 9,3$ ns $\tau_2 = 4,1$ нс $\tau_2 = 4,1$ ns	31% фотонов 31% of photons 69% фотонов 69% of photons	5391 фотонов 5391 of photons	$\chi^2 = 1,037$ $\chi^2 = 1,037$

ния рака по времени жизни флуоресценции. В данной работе для анализа кинетики тушения флуоресценции использовалось моноэкспоненциальное приближение. Результаты показали значительную разницу в длительности времени жизни флуоресценции в опухоли и в окружающих тканях до лечения и через 7 дней после лечения, когда размер опухоли стал соизмерим с ее размером до лечения. Была установлена строгая корреляция между временем жизни флуоресценции и связыванием молекул флуорофора с рецепторами.

Таким образом, время жизни флуоресценции наночастиц фталоцианина алюминия сильно зависит от конкретного этапа их взаимодействия с макрофагами и, исходя из полученных результатов, можно сделать предположение о том, что НЧ-A1Pc имеют, как минимум, два возможных состояния:

- НЧ-A1Pc пассивны, поверхностные молекулы фталоцианина алюминия находятся в пара-положении

относительно поверхности наночастицы (лежат на поверхности). В этом состоянии НЧ-A1Pc не флуоресцируют. Но в результате взаимодействия отдельные молекулы фталоцианина алюминия могут быть оторваны окружающими биоорганическими молекулами. В таком случае взаимодействие между молекулой фталоцианина и биомолекулой можно охарактеризовать слабыми координационными или ван-дер-ваальсовыми связями и в этом случае время жизни флуоресценции не будет отличаться от времени жизни водорастворимой, молекулярной формы фталоцианина алюминия.

- НЧ-A1Pc активны, поверхностные молекулы фталоцианина алюминия находятся в орто-положении (флотируют перпендикулярно поверхности НЧ-A1Pc): одной связью держатся за поверхность наночастицы, другой соединяются с биоорганическими молекулами ковалентной связью.

В этом случае время затухания флуоресценции составляет 1–2 нс. Если на эту пару подать энергию, достаточную для активации фотодинамической реакции, то в спектре тушения флуоресценции появится третья компонента времени жизни, длительность которой будет менее 1 нс. Этот эффект примечателен тем, что таким образом НЧ могут дезактивировать активность макрофагов.

Заключение

В данной работе была исследована кинетика затухания флуоресценции наночастиц фталоцианина алюминия, инкубированных с макрофагами. В ходе работы для оценки типа связывания были подготовлены коллоиды наночастиц фталоцианина алюминия с различным значением pH, были измерены спектры флуоресценции и поглощения подготовленных коллоидов.

С помощью разработанного комплекса были получены значения времен жизни флуоресценции для каждого образца. При pH 2 расчет показал наличие двух времен жизни: 5 нс (72% от общего числа зарегистрированных фотонов) и 1,5 нс (28% от общего числа зарегистрированных фотонов), причем компонента со временем жизни 5 нс совпадает со временем жизни флуоресценции молекулярной (растворенной) формы фталоцианина алюминия. При pH 11 расчет показал компоненты: 3 нс (51% от общего числа зарегистрированных фотонов) и 0,5 нс (49% от общего числа зарегистрированных фотонов). Для образцов с макрофагами,

активированными конканавалином А, было получено два времени жизни: 9 нс (32% от общего числа зарегистрированных фотонов) и 4,5 нс (68% от общего числа зарегистрированных фотонов). Для образцов с макрофагами, активированными фитогемагглютинином-П, было получено два времени жизни: 9,3 нс (31% от общего числа зарегистрированных фотонов) и 4,1 нс (69% от общего числа зарегистрированных фотонов). В то же время для контрольного образца моноцитов без активации лектинами анализ кинетики затухания флуоресценции показал наличие двух следующих времен жизни: 6 нс (93% от общего числа зарегистрированных фотонов) и 1,5 нс (7% от общего числа зарегистрированных фотонов).

Основываясь на том, что флуоресценция наночастиц фталоцианина алюминия подвержена фотобликингу, что не характерно для молекулярной формы фталоцианина алюминия, можно сделать предположение, что появление флуоресценции в патологически измененной ткани происходит не только за счет обычного растворения, но и за счет перехода поверхностных молекул в другие состояния, каждое из которых можно определить отдельным характером взаимодействия с окружением. Подтверждением этому служит возникновение нескольких компонент времен жизни флуоресценции, каждая из которых характерна для конкретного состояния молекул на поверхности наночастицы и их взаимодействия с окружением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vasilchenko S.Yu., Volkova A.I., Ryabova A.V. et al. Application of aluminum phthalocyanine nanoparticles for fluorescent diagnostics in dentistry and skin autotransplantation. // *J. Biophoton.* – 2010. – Т. 3, № 5–6. – Р. 336–346.
2. Макаров В.И., Бородин А.В., Лощёнов М.В. и др. Флуоресцентные методы контроля фотодинамической терапии артрозов с применением наночастиц фталоцианина алюминия (экспериментальное исследование) // *Российский химический журнал.* – 2013. – Т. LVII, № 5. – С. 35–38.
3. Demas J.N. Excited state lifetime measurements. – New York: Academic Press, 1983. – 273 p.
4. O'Connor D.V., Phillips D. Time-correlated single-photon counting. – New York: Academic Press, 1984.
5. Bevington P.R., Robinson D.K. Data reduction and error analysis for the physical sciences. – New York: McGraw-Hill, 2003. – 320 p.
6. Taylor J.R. An introduction to error analysis: the study of uncertainties in physical measurements. – Sausalito, CA: University Science Books, 1996. – 327 p.
7. Ardeshirpour Y., Chernomordik V., Hassan M. et al. In vivo fluorescence lifetime imaging for monitoring the efficacy of the cancer treatment // *Clinical Cancer Research.* – 2014. – Vol. 20 (13). – P. 3531–3539.

REFERENCES

1. Vasilchenko S.Yu., Volkova A.I., Ryabova A.V., Loschenov V.B., Konov V.I., Mamedov A.A., Kuzmin S.G., Lukanets E.A. Application of aluminum phthalocyanine nanoparticles for fluorescent diagnostics in dentistry and skin autotransplantation, *J. Biophoton.*, 2010, T. 3, No. 5–6, pp. 336–346.
2. Makarov V.I., Borodkin A.V., Loshchenov M.V., Nikolenko V.N., Zhavorova T.A., Ivannikov S.V., Loshchenov V.B. Fluorescentnye metody kontrolya fotodina-micheskoi terapii artrozov s primeneniem nanochastits ftalotsianina alyuminiya (eksperimental'noe issledovanie) (Fluorescence methods for monitoring of photodynamic therapy for arthrosis), *Rossiiskii khimicheskii zhurnal*, 2013, T. LVII, No. 5, pp. 35–38.
3. Demas J.N. Excited state lifetime measurements, New York, Academic Press Publ., 1983, pp. 1–273.
4. O'Connor D.V., Phillips D. Time-correlated single-photon counting, New York, Academic Press Publ., 1984.
5. Bevington P.R., Robinson D.K. Data reduction and error analysis for the physical sciences, New York, McGraw-Hill Publ., 2003, pp. 1–320.
6. Taylor J.R. An introduction to error analysis: the study of uncertainties in physical measurements, Sausalito, CA, University Science Books Publ., 1996, pp. 1–327.
7. Ardeshirpour Y., Chernomordik V., Hassan M., Zielinski R., Capala J., Gandjbakhche A. In vivo fluorescence lifetime imaging for monitoring the efficacy of the cancer treatment, *Clinical Cancer Research*, 2014, Vol. 20 (13), pp. 3531–3539.

ВОЗМОЖНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Филоненко¹, Э.К. Сарибекян¹, В.И. Иванова-Радкевич²

¹Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

²Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана оригинальная методика интраоперационной фотодинамической терапии для применения в комплексном лечении первичного и рецидивного рака молочной железы с целью девитализации раковых клеток раневой поверхности и профилактики дальнейшего распространения ракового процесса. Разработанная методика апробирована у 79 больных местнораспространенным раком молочной железы IIB и IIIA,B,C стадий с отягощенными факторами прогноза заболевания. Для проведения фотодинамической терапии у 56 пациенток использован фотосенсибилизатор фотосенс (внутривенно капельно в дозе 0,3 мг/кг массы тела больной за 2 ч до оперативного вмешательства); у 23 пациенток – аласенс (раствор в 100 мл негазированной питьевой воды, внутрь в дозе 30 мг/кг массы тела больной за 2 ч до начала наркоза). Облучение операционного поля проводили однократно: доза лазерного облучения на зону удаленной первичной или рецидивной опухоли составила 20–30 Дж/см², на зоны удаленных регионарных лимфатических узлов – 50 Дж/см². Отдаленные результаты лечения были оценены у 34 пациенток: у 50% больных не было выявлено прогрессирующего заболевания, у 14,7% пациенток диагностирован локорегионарный рецидив, отдаленные метастазы обнаружены у 35,3% пациенток. У 26 пациенток дополнительно был изучен уровень накопления фотосенсибилизатора в тканях по интенсивности флуоресценции в опухоли и здоровой ткани молочной железы. После введения препарата аласенс было зафиксировано увеличение уровня флуоресценции аласенс-индуцированного протопорфирина IX в опухоли (в среднем диагностический параметр составил 6,5 у.е.) и неизменной ткани молочной железы (в среднем 0,47 у.е.), значение флуоресцентной контрастности опухоль/норма варьировало от 3 до 33. Было отмечено, что уровень накопления протопорфирина IX в опухоли ниже у пациентов с лечебным патоморфозом после проведения неoadъювантной химиотерапии. После введения фотосенса значения диагностического параметра в нормальной ткани молочной железы составили в среднем 5,6 у.е., в опухолевой ткани – 34,3 у.е., флуоресцентная контрастность опухоль/норма – от 2 до 9.

Ключевые слова: интраоперационная фотодинамическая терапия, флуоресцентная контрастность аласенс, фотосенс, рак молочной железы.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К., Иванова-Радкевич В.И. Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы // Biomedical photonics. – 2016. – Т.5, № 1. – С. 9–14.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

CAPABILITIES OF INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY FOR TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

Filonenko E.V.¹, Saribekyan E.K.¹, Ivanova-Radkevich V.I.²

¹National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The original method of intraoperative photodynamic therapy for multimodality treatment of primary and recurrent breast cancer for devitalization of malignant cells at wound surface and for prevention of further cancer dissemination was developed in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute. The developed method was approved in 79 patients with locally advanced breast cancer stage IIB and IIIA,B,C with poor prognostic factors. For photodynamic therapy the photosensitizer photosens (30 min intravenous infusion at dose of 0.3 mg/kg of body weight 2 h before surgery) was used in 56 patients; alasens (solution in 100 ml of still drinking water, orally at dose of 30 mg/kg of body weight 2 h before general anesthesia) – in 23 patients. The surgical field was irradiated on a single occasion: the dose of laser irradiation on the bed of removed primary or recurrent tumor was 20–30 J/cm², in the removed regional lymph nodes area – 50 J/cm². Long-term results of the treatment were assessed in 34 patients: there were no disease progression in 50% of patients, 14.7% of patients had locoregional recurrence, distant metastases were in 35.3% of patients. The level of photosensitizer accumulation in tissue was additionally analyzed in 26 patients by fluorescence intensity in tumor and in normal breast tissue. After injection of alasens the increase in level of alasens-induced protoporphyrin IX fluorescence was recorded

in tumor (the average diagnostic parameter was 6.5 a.u.) and in intact breast tissue (an average of 0.47 a.u.), tumor/normal tissue fluorescence contrast varied from 3 to 33. The level of protoporphyrin IX accumulation was noticed to be lower in tumors with pathomorphological response after neoadjuvant therapy. For photosens value of the average diagnostic parameter in normal breast tissue was 5.6 a.u., in tumor – 34.3 a.u., tumor/normal tissue fluorescence contrast – from 2 to 9.

Keywords: intraoperative photodynamic therapy, fluorescence contrast, alasens, photosens, breast cancer.

For citations: Filonenko E.V., Saribekyan E.K., Ivanova-Radkevich V.I. Capabilities of intraoperative photodynamic therapy for treatment of locally advanced breast cancer, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 1, pp. 9–14 (in Russian).

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

Введение

В структуре заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) доля пациентов с местнораспространенным процессом достигает 30%. Почти в половине случаев у пролеченных больных возникают рецидивы заболевания, большинство которых приходится на первые 1,5–2 года после лечения. Рецидив заболевания проявляется метастазами в кости скелета, легкие, плевру, загрудинные лимфатические узлы, печень, органы малого таза и другие органы, а также локорегионарными возобновлениями роста в коже и подкожной клетчатке грудной стенки. При больших размерах опухоли (T4aNx), конгломератах в подмышечной области (TxN2-3) и отечных формах рака (T4b,d) частота случаев послеоперационного местного прогрессирования рака в виде рецидива и продолженного роста доходит до 40% [1].

Лечение местнораспространенного рака молочной железы представляет большую проблему в онкомаммологии, так как предполагает комплексное лечение, включающее оперативное вмешательство с последующей лучевой и лекарственной терапией с целью профилактики возможного рецидивирования рака. Однако в большинстве случаев лучевая и химиогормонотерапия не могут полностью уничтожить раковые клетки. Поэтому в ближайшие месяцы и годы после операции приходится лечить больных от прогрессирования рака, в связи с чем лечение местнораспространенного рака молочной железы подчас приобретает «хронический» характер [2]. В лечении прогрессирующего местнораспространенного рака молочной железы используют последовательные замены химиопрепаратов и гормональных средств, биотерапию, лучевую терапию метастазов в кости и другие органы, лечение бифосфонатами, радиотермоабляцию метастазов в печень, различные хирургические операции с циторедуктивной целью, фотодинамическую терапию (ФДТ) внутрикожных метастазов, диссеминации по плевре, брюшной полости и др. [3–6].

В статье рассмотрены возможности интраоперационной ФДТ при лечении первичного и рецидивного РМЖ. Задача интраоперационной ФДТ – девитализация раковых клеток раневой поверхности с целью

профилактики дальнейшего распространения ракового процесса при операциях по удалению первичной опухоли и зон регионарного метастазирования или вторичных внутрикожных диссеминатов.

Метод ФДТ основан на способности фотосенсибилизатора при локальном воздействии света определенной длины волны, соответствующей его пику поглощения, генерировать образование цитотоксических агентов, в частности синглетного кислорода, вызывающих повреждение структурных элементов опухолевой ткани. Эффективность фотодинамического повреждения сенсibilизированной клетки во многом определяется внутриклеточной концентрацией (уровнем накопления) сенсibilизатора, его локализацией в клетке и фотохимической активностью (квантовым выходом генерации синглетного кислорода или свободных радикалов), подводимой световой дозой лазерного облучения [6].

Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки, при ФДТ важную роль в деструкции играют:

- нарушение кровоснабжения за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани;
- цитокиновые реакции, обусловленные стимулированием продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов.

Синтез и испытания первого фотосенсибилизатора – производного гематопорфирина (HrD) были осуществлены в 1950 г. [7–8]. С этого периода началась новейшая история фотодинамической терапии. В последующие годы были проведены многочисленные экспериментальные и клинические работы по диагностике и лечению злокачественных опухолей с помощью производных гематопорфирина. В России экспериментальные исследования ФДТ начались в 1980 г., клинические испытания – в 1992 г. Первые клинические исследования были проведены с фотосенсибилизатором фотогем, в последующем для клинического использования были разрешены препараты радахлорин, фотодитазин, фотосенс и аласенс [9].

Механизм действия препарата аласенс отличается от других фотосенсибилизаторов. Действующее

вещество препарата аласенс – 5-аминолевулиновая кислота, которая является предшественником фотоактивного протопорфирина IX в организме человека. Механизм ее действия основан на способности опухолевых клеток к повышенному накоплению в присутствии экзогенной 5-аминолевулиновой кислоты протопорфирина IX. Протопорфин IX накапливается и сохраняется в значительном количестве в опухоли в течение нескольких часов, в то время как в нормальных клетках и тканях его накопления не происходит. Результатом этого является высокая избирательность содержания протопорфирина IX в опухоли относительно окружающей ткани, достигающая 10–15 кратной величины для различных опухолей [10].

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана и апробирована методика интраоперационной ФДТ с препаратами фотосенс и аласенс у больных местнораспространенным раком молочной железы IIB и IIIA,B,C стадий.

Материал и методы

Пролечено 79 больных местнораспространенным раком молочной железы. Распределение больных по стадиям заболевания и объему оперативного вмешательства представлено в табл. 1.

Возраст больных составил от 35 до 75 лет (табл. 2).

Распределение пациентов по гистологическим формам рака представлено в табл. 3.

Первичным больным IIB, IIIA и IIIB стадий проводили лечение комплексным методом, включающим операцию, лекарственную терапию и по показаниям – лучевую терапию. У пациентов со стадией заболевания IIB и IIIA выполняли радикальную мастэктомию по Маддену, с IIIB стадией – радикальную расширенную модифицированную мастэктомию. Всем больным проводили интраоперационную ФДТ.

В ходе исследования 56 пациентам проведена интраоперационная ФДТ с препаратом фотосенс (регистрационное удостоверение Р N000199/02 от 04.03.2010, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия). Введение препарата фотосенс осуществляли внутривенно капельно в дозе 0,3 мг/кг массы тела больной за 2 ч до оперативного вмешательства. Для облучения операционного поля применяли источник оптического излучения с длиной волны 670 нм, соответствующей максимуму спектрального поглощения препарата фотосенс.

Интраоперационная ФДТ с препаратом аласенс (регистрационное удостоверение ЛП-001848 от 21.09.2012, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия) выполнена 23 пациентам. Препарат аласенс, растворенный непосредственно перед применением в 100 мл негазированной питьевой воды, принимали внутрь в дозе 30 мг/кг массы тела больной за 2 ч до начала наркоза. Для проведения сеанса ФДТ использовали источник

Таблица 1

Распределение больных по стадии заболевания и объему оперативного вмешательства

Table 1

Distribution of patients according to stage of disease and extent of surgery

Стадия заболевания Stage of disease	Радикальная мастэктомия по Маддену Radical mastectomy by Madden	Радикальная расширенная модифицированная мастэктомия Modified extended radical mastectomy	Прочие операции Other surgeries	Всего Total
IIB (T2N1M0)	22 (27,8%)	-	4 (5,1%)	26 (32,9%)
IIIA (T2N2M0, T3N2M0)	27 (34,2%)	-	-	27 (34,2%)
IIIB (T4a,bN1M0, T4N2M0)	9 (11,4%)	17 (21,5%)	-	26 (32,9%)
Всего Total	58 (73,4%)	17 (21,5%)	4 (5,1%)	79 (100%)

Таблица 2

Распределение больных по возрастным категориям

Table 2

Distribution of patients according to age

Возраст Age	Количество больных Number of patients
35–40	4 (5,1%)
41–50	21 (26,6%)
51–60	28 (35,4%)
61–70	21 (26,6%)
71–75	5 (6,3%)
Всего Total	79 (100%)

Таблица 3

Распределение пациентов по гистологическим формам рака

Table 3

Distribution of patients according to histological types of cancer

Гистологическая форма Histological type	Количество больных Number of patients
Протоковый рак Ductal carcinoma	42 (53,2%)
Дольковый рак Lobular carcinoma	11 (13,9%)
Комбинированная форма (протоковый + дольковый рак) Mixed ductal and lobular carcinoma	16 (20,2%)
Прочие варианты Mixed ductal and lobular carcinoma	10 (12,7%)
Всего Total	79 (100%)

оптического излучения с длиной волны 630 нм, соответствующей максимуму спектрального поглощения аласенс-индуцированного протопорфирина IX.

Облучение операционного поля осуществляли однократно интраоперационно. Доза лазерного облучения на зону удаленной первичной или рецидивной опухоли составила 20–30 Дж/см², на зоны удаленных регионарных лимфатических узлов – 50 Дж/см².

Интраоперационную ФДТ применяли при 3 вариантах операции: иссечении кожно-подкожного лоскута при внутрикожных метастазах, радикальных мастэктомиях по Маддену при IIB и IIIA стадиях, расширенных радикальных мастэктомиях при IIIB стадии.

На этапе разработки методики интраоперационной ФДТ дополнительно был изучен уровень накопления фотосенсибилизаторов в тканях по интенсивности флуоресценции в опухоли и здоровой ткани молочной железы. Эти исследования были проведены у 26 пациенток (с препаратом аласенс – у 23 пациенток, с препаратом фотосенс – у 3 пациенток). Уровень флуоресценции аласенс-индуцированного протопорфирина IX или фотосенса оценивали по флуоресцентному сигналу, регистрируемому в тканях методом локально-флуоресцентной спектроскопии с использованием установки ЛЭСА-01-БИОСПЕК (ЗАО «БИОСПЕК», Россия). После выполнения оперативного вмешательства удаленный препарат осматривали в белом свете, далее в режиме флуоресценции с измерением и регистрацией спектров флуоресценции с поверхности опухолевых очагов и неизменной ткани молочной железы. Диагностическим катетером проводили

3-кратное измерение спектра с каждой точки для минимизации искажений, оценивали наличие, интенсивность флуоресценции, границы флуоресцирующих очагов, соотношение с видимыми в белом свете опухолевыми очагами. По результатам проведения каждого спектрального исследования в автоматическом режиме составляли протокол (рис.).

Возбуждение флуоресценции осуществляли в зеленом диапазоне спектра (532 нм) при использовании аласенса и в красном диапазоне (630 нм) при использовании фотосенса. Регистрация флуоресценции осуществлялась в диапазоне от 540 до 900 нм и от 640 до 900 нм, соответственно. Уровень флуоресценции характеризовался диагностическим параметром (ДП), рассчитанным в автоматическом режиме.

Результаты и обсуждение

До введения аласенса или фотосенса величина ДП в нормальной ткани характеризовалась значениями, близкими к нулю (0,02 у.е. и 0,03 у.е. соответственно), что свидетельствует об отсутствии фотосенсибилизаторов в исследуемой ткани.

У всех 23 пациенток, которым до операции был введен аласенс, было зафиксировано увеличение уровня флуоресценции протопорфирина IX в опухоли и неизменной ткани молочной железы. В нормальной ткани молочной железы ДП варьировал от 0,14 до 1,8 у.е., в среднем – 0,47 у.е. В опухоли молочной железы от 1,1 до 32 у.е., в среднем – 6,5 у.е. Во всех наблюдениях уровень ДП в опухоли был существенно выше, чем в нормальной ткани

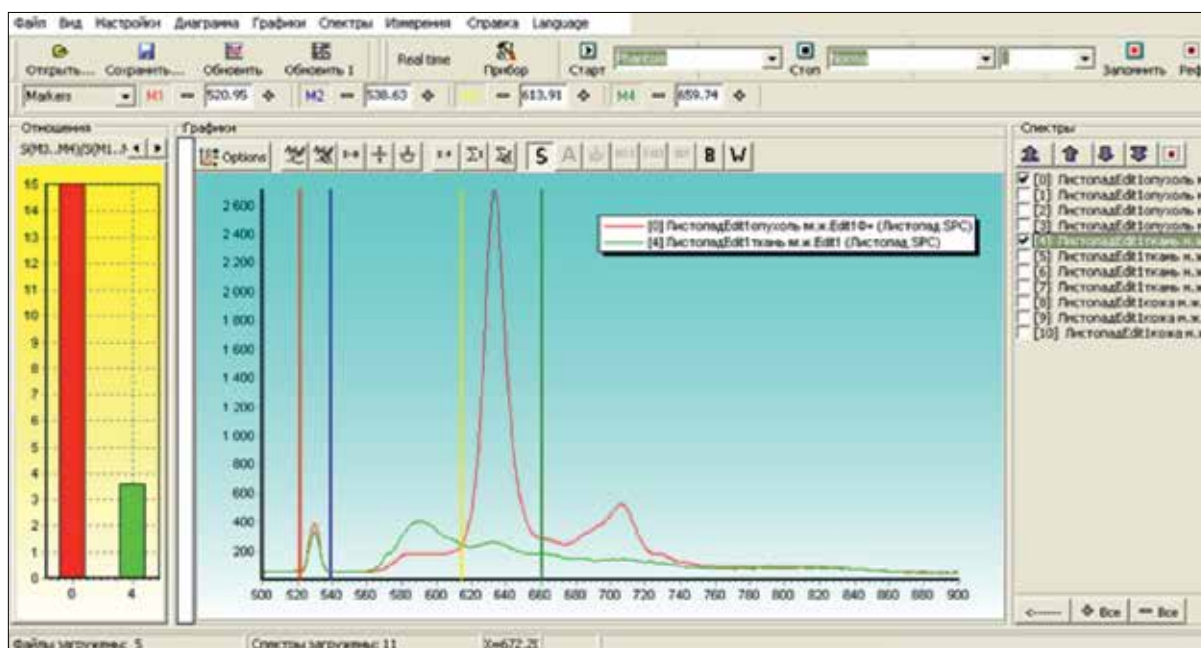


Рис. Электронный протокол исследования
Fig. Electronic testing record

молочной железы. Значение флуоресцентной контрастности опухоль/норма варьировало от 3 до 33, в среднем – 14.

Из 23 пациенток в 8 случаях проводили от 2 до 4 курсов неоадьювантной химиотерапии. Из них у 2 по данным морфологического исследования зарегистрирован лечебный патоморфоз II степени, у 6 пациенток – I степени. При этом у больных со II степенью патоморфоза ДП в опухолевой ткани был низкий и равнялся 1,1 у.е. У 5 из 6 больных с I степенью патоморфоза ДП был близок к средним значениям по группе и варьировал от 4,3 до 5,7 у.е. У 1 пациентки с I степенью патоморфоза зарегистрированы низкие значения ДП в опухоли – 1,1 у.е., макроскопически в данном наблюдении определялись значительные очаги некроза в опухолевом узле. Таким образом, уровень накопления фотосенсибилизатора в опухоли ниже у пациентов с лечебным патоморфозом после проведения неоадьювантной химиотерапии.

У 3 пациенток, у которых изучали уровень флуоресценции фотосенсибилизатора после введения фотосенса, значения ДП в нормальной ткани молочной железы составили в среднем 5,6 у.е., в опухолевой ткани – 34,3 у.е., флуоресцентная контрастность опухоль/норма – от 2,2 до 9,3.

Проведенное исследование подтвердило повышенное накопление протопорфирина IX и фотосенса в опухоли молочной железы, что свидетельствует о возможности селективного интраоперационного воздействия ФДТ с препаратами аласенс и фотосенс.

Следует отметить, что ФДТ применяли преимущественно при прогностически неблагоприятных ситуациях, т.е. более отягощенных факторах прогноза заболевания – низкодифференцированном раке, диссеминации процесса и др. Отдаленные результаты удалось проследить у 34 пациенток (табл. 4).

При анализе 3-летних результатов лечения у 17 (50%) больных не было выявлено прогрессирования заболевания, у 5 (14,7%) пациенток диагностирован локорегионарный рецидив, отдаленные метастазы обнаружены у 12 (35,3%) пациенток.

Осложнения интраоперационной ФДТ и возможная профилактика

Основным побочным эффектом ФДТ с использованием препарата фотосенс является повышенная кожная фоточувствительность, обусловленная длительным нахождением фотосенсибилизатора в коже и требующая строгого соблюдения светового режима: требуется избегать облучения прямым солнечным светом с первого дня после введения фотосенсибилизатора, обрабатывать солнцезащитным кремом, антиоксидантной мазью открытые поверхности тела, носить солнцезащитные очки. Согласно Инструкции по медицинскому применению препарата фотосенс сроки соблюдения светового режима при применении препарата фотосенс – от 4 до 6 нед. При нарушении светового режима или при его вынужденном расширении в течение 1–2 мес после введения фотосенса могут возникать солнечные ожоги в виде гиперемии и отека открытых поверхностей кожи, с последующей пигментацией (загар). В настоящем исследовании у 23% пациентов после введения препарата фотосенс отмечено появление солнечных ожогов I степени, у 17% – длительное заживление раны из-за повышенной лимфореи.

Согласно Инструкции по медицинскому применению препарата аласенс сроки соблюдения светового режима составляют 1 сут. Возможные осложнения в случае несоблюдения светового режима аналогичны препарату фотосенс, однако в значительной степени менее выражены. В проведенном исследовании только у 16% пациенток после приема раствора препарата аласенс наблюдали гиперемию кожу лица, которая проходила в течение 1–3 сут. Удлинения сроков заживления послеоперационной раны не зарегистрировано.

Заключение

Метод интраоперационной фотодинамической терапии имеет перспективы при лечении местнораспространенного рака молочной железы с целью девитализации раковых клеток раневой поверхно-

Таблица 4

Результаты 3-летнего наблюдения за пациентками, включенными в исследование

Table 4

Results of 3-year follow-up in patients included in the study

Стадия Stage	Без прогрессирования Recurrence-free	Локорегионарные рецидивы Locoregional recurrences	Отдаленные метастазы Distant metastases	Всего Total
IIB	7 (63,6%)	1 (9,1%)	3 (27,3%)	11
IIIA	6 (50,0%)	2 (16,73%)	4 (36,3%)	12
IIIB	4 (36,4%)	2 (18,2%)	5 (45,4%)	11
Всего Total	17 (50,0%)	5 (14,7%)	12 (35,3%)	34

сти и профилактики послеоперационного рецидивирования. При интраоперационной ФДТ возможно применение двух фотосенсибилизаторов – фотосенса или аласенса. Окончательные выводы о преимуществе противоопухолевого воздействия ФДТ с использованием одного или второго препарата пока не получены. Выявлены преимущества применения препарата аласенс по сравнению с фотосенсом – техническая простота применения и значительно меньшая частота осложнений. Однако изучение тканевого распределения аласенс-инду-

цированного протопорфирина IX в опухоли и нормальной ткани молочной железы показало, что у больных с неoadъювантной химиотерапией при достижении лечебного патоморфоза II степени зарегистрировано уменьшение накопления индуцированного протопорфирина IX, что может быть связано с развитием дистрофических и некротических изменений клеток опухоли. Таким образом, является целесообразным и перспективным дальнейшее изучение, разработка и совершенствование метода интраоперационной ФДТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. – 244 с.
2. Вакуловская Е.Г., Лetyagin В.П., Погодина Е.М. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика у больных раком молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 57–60.
3. Руководство по онкологии / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 840 с.
4. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer // Nat. Rev. Cancer. – 2003. – Vol. 3, № 5. – P. 380–387.
5. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? // Photochem. Photobiol. – 1992. – Vol. 55. – P. 145–157.
6. Warloel T., Heyerdahl H., Peng Q. et al. Photodynamic Therapy (PDT) of Malignant Mesothelioma of Pleura.
7. Bellnier D.A., Henderson B.W., Pandey R.K., Potter W.R., Dougherty T.J. Murine pharmacokinetics and antitumour efficacy of the photodynamic sensitizer 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinil pyropheophorbide-a // J. Photochem. Photobiol. B. – 1993. – Vol. 20. – P. 55–61.
8. Bonett R. Photosensitizers of the porphyrins and phthalocyanine series for photodynamic therapy // Chem. Soc. Rev. – 1995. – Vol. 24. – P. 19–33.
9. Филоненко Е.В., Пак Д.Д., Сарибекян Э.К. и др. Методологические аспекты интраоперационной фотодинамической терапии при местно-распространенном раке молочной железы // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 28–32.
10. Филоненко Е.В., Гришаева А.Б. Методологические аспекты флуоресцентной диагностики злокачественных опухолей с препаратом аласенс // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 30–33.

REFERENCES

1. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2007 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2007 (incidence and mortality), by eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. Moscow, FGU «MNI OI im P.A. Gertsena Rosmedtekhologii», 2009. 244 p.
2. Vakulovskaya E.G., Letyagin V.P., Pogodina E.M. Fotodinamicheskaya terapiya i fluorestsennaya diagnostika u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy (Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis in patients with breast cancer), Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal, 2003, T. 4, No. 2, pp. 57–60.
3. Rukovodstvo po onkologii (Guideline for oncology), pod red. V.I. Chissova, S.L. Dar'yalovoi. Moscow, OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2008, pp. 1–840.
4. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer, Nature Reviews. Cancer, 2003, Vol. 3, No. 5, pp. 380–387.
5. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? Photochemistry and Photobiology, 1992, Vol. 55, pp. 145–157.
6. Warloel T., Heyerdahl H., Peng Q., Hoel J., Normanni E., Solheim O., Moan J., Ciercksky K.-E. Photodynamic Therapy (PDT) of Malignant Mesothelioma of Pleura. Available at: <http://www.mesothelioma.com/treatment/research/therapy-studies/photodynamic-therapy-pdt-of-malignant-mesothelioma-of-pleura.htm>.
7. Bellnier D.A., Henderson B.W., Pandey R.K., Potter W.R., Dougherty T.J. Murine pharmacokinetics and antitumour efficacy of the photodynamic sensitizer 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinil pyropheophorbide-a, Journal Photochemistry and Photobiology. B, Biology, 1993, Vol. 20, pp. 55–61.
8. Bonett R. Photosensitizers of the porphyrins and phthalocyanine series for photodynamic therapy, Chemical Society Reviews, 1995, Vol. 24, pp. 19–33.
9. Filonenko E.V., Pak D.D., Saribekyan E.K., Barsamyan G.S., Frank G.A., Andreeva Yu.Yu., Krylova G.P., Ermoshchenkova M.V. Metodologicheskie aspekty intraoperatsionnoi fotodinamicheskoi terapii pri mestno-rasprostranennom rake molochnoi zhelezy (Methodological aspects of intraoperative photodynamic therapy for locally advanced breast cancer), Rossiiskii onkologicheskii zhurnal, 2010, No. 6, pp. 28–32.
10. Filonenko E.V., Grishaeva A.B. Metodologicheskie aspekty flyuorestsentnoi diagnostiki zlokachestvennykh opukholei s preparatom alasens (Methodological aspects of fluorescence diagnosis of tumors with medication alasens), Rossiiskii onkologicheskii zhurnal, 2011, No. 5, pp. 30–33.

ВНУТРИОЧАГОВОЕ ВВЕДЕНИЕ ФОТОЛОНА ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНО- КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Т.Е. Сухова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Резюме

В отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» была разработана новая методика фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с внутриочаговым введением препарата фотолон (в дозе 1,44–2,50 мг/см³ объема опухоли за 15 мин до облучения). Эффективность разработанной методики была оценена в клинических исследованиях на 30 пациентах в сравнении с группой из 32 больных, которым проводили ФДТ с традиционным внутривенным введением фотолон (в дозе 2,0–2,5 мг/кг веса пациента за 3 ч до облучения). Параметры облучения основной и контрольной групп совпадали: плотность мощности 0,31–0,47 Вт/см², плотность энергии 300 Дж/см². Сравнимые режимы ФДТ показали близкую эффективность. В результате проведенного лечения полная регрессия опухолевого очага была достигнута у 93,3% больных при внутриочаговом введении фотолон и у 90,6% больных при внутривенном введении. Доля пациентов, достигших 2-летнего безрецидивного периода после внутриочагового введения фотолон, составила 96,7%; после внутривенного введения – 93,8%. В то же время разработанная методика показала преимущество по безопасности по сравнению с внутривенным введением фотолон: в том числе после внутриочагового введения фотолон не требовалось соблюдения светового режима, не было отмечено случаев кожной фототоксичности (12,5% при внутривенном введении), повышения трансаминаз (37,5% при внутривенном введении).

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, онкология, дерматология, базальноклеточный рак кожи, фотосенсибилизатор, фотолон, хлорин e_6 .

Для цитирования: Сухова Т.Е. Внутриочаговое введение фотолон при фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 15–21.

Контакты: Сухова Т.Е., e-mail: tats64@mail.ru

INTRALESIONAL INJECTION OF FOTOLON FOR PHOTODYNAMIC THERAPY OF BASAL CELL CARCINOMA

Sukhova T.E.

The State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Area Moscovs regional research
clinical institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

Abstract

The new method of photodynamic therapy for basal cell skin carcinoma with intralesional injection of photolon (at dose of 1.44–2.50 mg/cm³ of tumor volume 15 min before irradiation) was developed in the department of dermatology, venerology and dermatooncology in The State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Area Moscovs regional research clinical institute n.a. M.F. Vladimirovskiy. The efficacy of the developed method was evaluated in clinical studies in 30 patients comparing with the group of 32 patients who had conventional PDT with typical intravenous injection of photolon (at dose of 2.0–2.5 mg/kg of body weight 3 h before irradiation). The characteristics of irradiation were the same both in the study and in the control groups: power density of 0.31–0.47 W/cm², light dose of 300 J/cm². Compared PDT regimens had similar efficiency. As a result of the performed treatment complete tumor regression was achieved in 93.3% patients with intralesional injection of photolon and in 90.6% patients with intravenous injection. The rate of patients with 2-year recurrence-free survival after intralesional injection of photolon accounted for 96.7%; after intravenous injection – 93.8%. However, the developed method demonstrated superior safety comparing with intravenous injection of photolon: such as there was no need for light regimen after intralesional injection of photolon, there were no cases of skin phototoxicity (12.5% for intravenous injection), no increasing of transaminases (37.5% for intravenous injection).

Keywords: photodynamic therapy, oncology, dermatology, basal cell carcinoma of skin, photosensitizer, photolon, chlorine e_6 .

For citations: Sukhova T.E. Intralesional injection of fotolon for photodynamic therapy of basal cell carcinoma, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 1, pp. 15–21 (in Russian).

Contacts: Sukhova T.E., e-mail: tats64@mail.ru

Введение

Доля злокачественных новообразований кожи в структуре онкологической заболеваемости России составляет около 12% и они занимают 2–3 место по частоте встречаемости после рака легких, желудка и молочной железы. Самым распространенным среди них является базальноклеточный рак кожи (БКРК) – новообразование с местнодеструктивным ростом и редким метастазированием. Доля БКРК в общей структуре опухолей кожи достигает 90% [1]. В зависимости от используемых методов лечения частота рецидивирования первичного БКРК достигает 42,9%, а рецидивного – 80,0% [2]. Частое рецидивирование и преимущественная локализация на коже головы и шеи обуславливают важное практическое значение разработки и совершенствования методов лечения этого новообразования.

В последние годы исследователи всё больше обращают внимание на применение физических методов при лечении БКРК [3–5]. С 1992 г. в России для лечения злокачественных новообразований кожи применяют метод фотодинамической терапии (ФДТ), основанный на способности определенных химических веществ – фотосенсибилизаторов, накапливаться в ткани новообразования и под воздействием квантов света определенной длины волны вызывать фотохимические реакции, приводящие к гибели опухолевых клеток [6, 7].

В последние годы клеточные и тканевые мишени ФДТ, а также механизмы ее действия являются объектами многочисленных экспериментальных исследований [8–10]. Проводятся разработки различных методик внутривенного, внутриочагового и аппликационного использования фотосенсибилизаторов в экспериментальных [11–13] и клинических исследованиях [14–20].

Результативность ФДТ при лечении БКРК зависит от стадии опухолевого процесса, химической структуры и дозы фотосенсибилизатора, параметров облучения опухоли. Исследования последних лет показали возможность успешного использования ФДТ при лечении различных опухолей кожи [21–23] и других локализаций [24–30].

Имеются сведения об успешном опыте внутриочагового введения производного гематопорфирина и фотодитазина – препарата хлоринового ряда. В нашей работе мы изучали эффективность ФДТ при внутриочаговом применении другого препарата на основе хлорина e_6 – препарата фотолон.

Ранее проведенные экспериментальные работы [9, 10] создали базовые предпосылки для разработки схемы клинического применения фотолон и протокола лечения больных БКРК.

Материал и методы

В исследование были включены 62 пациента с БКРК стадии T1-3N0M0, находившиеся на лечении

в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»). Пациентам, включенным в исследование, была выполнена ФДТ с внутриочаговым (30 больных) и внутривенным (32 больных) введением препарата фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь).

У всех больных диагноз БКРК был установлен на основании результатов морфологических исследований, которые были выполнены в клинической лаборатории и отделении патоморфологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

В зависимости от способа введения фотолон были выделены две группы пациентов. В 1-ю (основную) группу вошли 30 пациентов в возрасте от 36 до 75 лет, которым фотолон вводили внутриочагово, во 2-ю (контрольную группу) – 32 больных в возрасте от 39 до 78 лет, которым фотолон вводили внутривенно.

Критерии отбора пациентов для участия в исследовании включали: наличие солитарных и множественных очагов БКРК стадии T1-3N0M0; опухоли «неудобных» локализаций (околоушная, периорбитальная области, нос и др.); отказ больных от лучевого и хирургического лечения.

Обе группы достоверно не отличались друг от друга по основным клиническим показателям, гистологическим характеристикам БКРК, сопутствующим заболеваниям. В обеих группах преобладали язвенная и нодулярная формы новообразования. Чаще встречались солидный и поверхностный мультицентрический типы БКРК. Из сопутствующих заболеваний у больных преобладали болезни сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нервные болезни. В обеих группах преобладали больные с распространенностью опухолевого процесса T1–2 (90,3%).

Сеансы лазерного облучения проводили на медицинских лазерных установках для ФДТ: «ЛАМИ» (662 нм) и «Ламеда» (666 нм). Для подведения света применяли гибкие кварцевые моноволоконные световоды с линзовым рассеивателем. Световую энергию подводили перпендикулярно поверхности новообразования, с захватом 0,5–1,0 см окружающей здоровой кожи. Плотность мощности подводимого лазерного излучения составляла 0,31–0,47 Вт/см², плотность энергии – 300 Дж/см². Для измерения мощности лазерного излучения применяли измеритель мощности ДИ-6А.

Препарат фотолон представляет собой комплекс хлорина e_6 и его производных с поливинилпирролидоном с пиком поглощения 666 нм.

Для внутриочагового применения фотолон разводили непосредственно перед введением в 20 мл физиологического раствора, встряхивали и выдер-

живали 5 мин для осаждения пены. После обработки поверхности новообразования 70% этиловым спиртом пациенту вводили раствор фотолона непосредственно в опухоль за 15 мин до облучения. Доза вводимого препарата составляла 1,44–2,50 мг/см³.

При внутривенном введении препарата фотолон разводили непосредственно перед внутривенным введением в 40 мл физиологического раствора, встряхивали, выдерживали 5 мин для осаждения пены. Потом раствор вводили во флакон со 150 мл физиологического раствора и вводили пациенту внутривенно, капельно из расчета 2,0–2,5 мг/кг веса пациента за 3 ч до сеанса облучения. Время инфузии препарата составляло не менее 30–40 мин.

При внутриочаговом введении фотолона соблюдения светового режима не требовалось. При внутривенном введении фотолона всем больным было рекомендовано соблюдение ограниченного светового режима на период лечения. Больные находились в светозащищенных палатах в течение первых 5 сут после ФДТ. Пациентам было рекомендовано ношение солнцезащитных очков и светонепроницаемой одежды. Начиная с 6 сут после проведения ФДТ, пациентам разрешалось расширить световой режим.

В целях защиты здоровых тканей кожи при ФДТ проводили экранирование данных зон с помощью черной бумаги. За 1 ч до ФДТ проводилась стандартная премедикация с введением буторфанола в объеме 1,0 мл внутримышечно.

В процессе лечения для профилактики развития вторичной инфекции больные получали антибиотики, очаги деструкции обрабатывали 5%-ым раствором перманганата калия 3–5 раз в день. После лечения больным рекомендовали прием антиоксидантов.

Непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты ФДТ сравнивали в зависимости от способа введения фотолона и оценивали в соответствии с критериями ВОЗ (1996 г.). После лечения больных наблю-

дали первые пять дней ежедневно, затем через одну неделю, далее – 1 раз в мес на протяжении 3 мес, затем каждые 6 мес. Больные находились на диспансерном наблюдении в течение 2 лет.

Результаты и обсуждение

При проведении ФДТ наблюдали признаки протекающей в опухоли фотохимической реакции, которая впоследствии вызывала ее гибель. Субъективные признаки фотохимической реакции характеризовались ощущениями боли, жжения, покалывания различной интенсивности, которые могли сохраняться в течение нескольких суток после сеанса ФДТ и в единичных случаях требовали приема анальгетиков. Выраженность этих ощущений зависела от плотности подведенной световой энергии, размера опухоли и глубины ее инвазии. При локализации новообразования в области головы наблюдали отек лица, иногда с переходом на шею, который через 2–4 сут самостоятельно разрешался. Лечение легко переносилось больными. Через 3–5 сут на месте новообразования формировался некротический струп, который самостоятельно отторгался на 20–30-ый день, а при распространенном процессе (T2-3N0M0) через 1,5–2,0 мес. После отторжения некротической корки на месте деструкции опухоли формировался рубец бледно-розового цвета, мягкий, не спаянный с окружающими тканями.

Ближайшие результаты ФДТ БКРК с внутриочаговым введением раствора фотолона представлены в табл. 1.

В результате проведенной терапии полная регрессия БКРК при внутриочаговом введении фотолона была достигнута у 28 (93,3%) больных, при внутривенном введении – у 29 (90,6%).

Отдаленные результаты ФДТ БКРК при различных способах введения фотолона представлены на рис.

Доля пациентов, достигших 2-летнего безрецидивного периода в группе, пролеченной с применением

Таблица 1

Непосредственные результаты ФДТ БКРК с внутриочаговым введением фотолона

Table 1

Immediate results of PDT for skin BCC with intralesional injection of photolon

Клиническая форма БКРК Clinical type of skin BCC	Кол-во пациентов/ кол-во новообразований Number of patients/number of tumors	Регрессия опухоли Tumor regression	
		Полная Complete	Частичная Partial
Поверхностная Superficial	7/9	7	-
Язвенная Ulcerative	10/10	9	1
Нодулярная Nodular	12/13	12	-
Склеродермоподобная Morpheaform	1/1	-	1
Всего Total	30/33	28	2

Ближайшие результаты ФДТ БКРК с внутривенным введением раствора фотолона представлены в табл. 2.

Таблица 2

Непосредственные результаты ФДТ БКРК с внутривенным введением фотолон

Table 2

Immediate results of PDT for skin BCC with intravenous injection of photolon

Клиническая форма БКРК Clinical type of skin BCC	Кол-во пациентов/ кол-во новообразований Number of patients/number of tumors	Регрессия опухоли Tumor regression	
		Полная Complete	Частичная Partial
Поверхностная Superficial	6/7	6	-
Язвенная Ulcerative	11/12	10	1
Нодулярная Nodular	13/13	12	1
Склеродермоподобная Morpheaform	2/2	1	1
Всего Total	32/34	29	3

внутриочагового введения фотолон, составила 96,7%; в группе с внутривенным использованием – 93,8%.

При оценке эффективности проведения лечения учитывали и косметические результаты, так как чаще всего БКРК локализовался в области головы и шеи (у 79% пациентов). При внутриочаговом использовании раствора фотолон было отмечено более быстрое заживление; на месте лечения формировался струп, который самостоятельно отторгнулся на 20–30-ый день, а при распространенном процессе – через 1,5–2,0 мес. После ФДТ с внутривенным введением фотолон струп сохранялся 2–2,5 мес, формировались мягкие, не спаянные с окружающей кожей рубцы, удовлетворительные в косметическом отношении. Хорошие косметические результаты ФДТ связаны с минимальным повреждением коллагеновых воло-

кон, что создает оптимальные условия для заживления дефектов. Поэтому во многих случаях после ФДТ возникает «эффект полной регенерации тканей» вне зависимости от способа введения препарата.

Таким образом, проведенное исследование не выявило различий в непосредственной и отдаленной эффективности ФДТ БКРК при внутриочаговом и внутривенном введении фотолон.

Однако при ФДТ с локальным введением фотолон был отмечен ряд значительных преимуществ в безопасности лечения. Так, основные побочные эффекты ФДТ с внутривенным введением фотолон обусловлены кожной фототоксичностью в связи с накоплением фотосенсибилизатора в коже пациента, что требует соблюдения светового режима. Всем больным, получающим ФДТ с внутривенным введением фотолон, рекоменду-

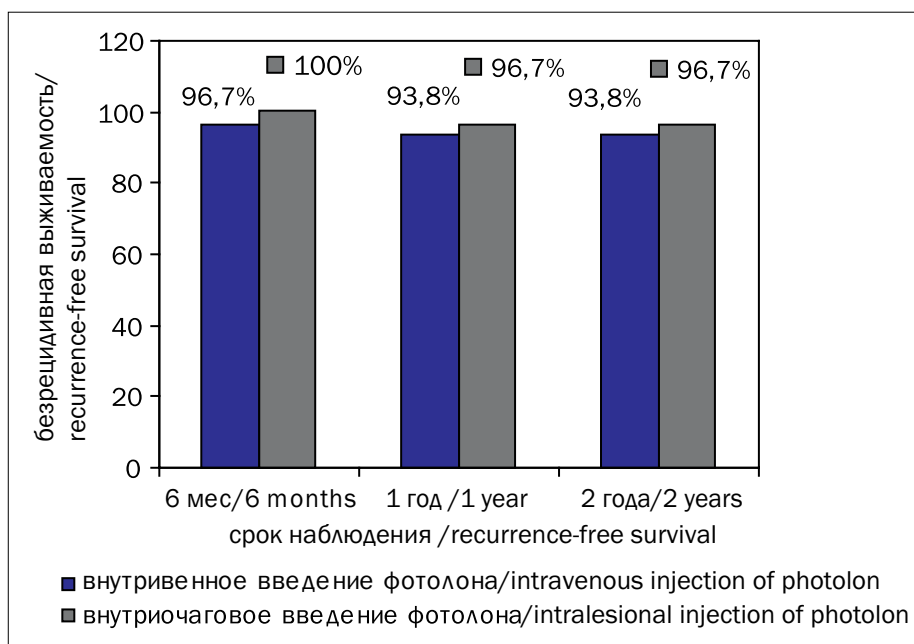


Рис. Безрецидивная выживаемость пациентов после ФДТ с фотолоном
Fig. Recurrence-free survival of patients after PDT with photolon

ется соблюдение ограниченного светового режима на период лечения. У 4 (12,5%) больных из-за несоблюдения светового режима наблюдали фотодерматит открытых участков кожи. Также у 12 (37,5%) больных отмечали повышение трансаминаз крови; у 5 (15,6%) больных (с гипертонической болезнью) во время сеанса ФДТ отмечали повышение артериального давления (после проведения гипотензивной терапии давление нормализовалось); у 2 (6,2%) больных отмечали субфебрильную температуру в течение 2 дней после лечения. При локальном использовании препарата не требовалось соблюдения светового режима и не было зарегистрировано описанных выше побочных явлений.

Заключение

Разработана методика ФДТ у больных БКРК в стадии T1-3N0M0 с использованием внутриочагового введения фотолон, активным веществом которого является хлорин e_6 .

В сравнительном исследовании показано, что разработанная методика по эффективности у пациентов с БКРК сопоставима с традиционным внутримышечным введением фотолон, а по безопасности даже показывает лучшие результаты в исследованных группах.

Сделан вывод, что ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора является недорогим, эффективным методом лечения БКРК с хорошим косметическим результатом, не требует соблюдения светового режима, не имеет побочных реакций и осложнений, может применяться без учета ограничения возраста и наличия сопутствующих заболеваний, является методом выбора у больных с тяжелой соматической патологией, у пациентов старшей возрастной группы, может применяться повторно и многократно при рецидивах заболевания, рекомендуется к проведению в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Третьякова Б.И., Таранец Т.А. Базальноклеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 6. – С. 6–10.
2. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., Матвеева О.В., Решетников А.В. Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе // Альманах клинической медицины. – 2008. – № 18. – С. 14–21.
3. Кузнецов В.В. Применение лазерных технологий в отечественной дерматоонкологии (обзор литературы) // Радиация и риск. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 132–144.
4. Молочков А.В., Романко Ю.С., Казанцева К.В., Сухова Т.Е., Попучиев В.В., Третьякова Е.И., Матвеева О.В., Кунцевич Ж.С., Молочкова Ю.В., Прокофьев А.А., Дибирова С.Д. Лазероиндуцированная термотерапия и фотодинамическая терапия в дерматологии: возможности и перспективы // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 34. – С. 30–35.
5. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 3–7.
6. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 3–10.
7. Каплан М.А., Романко Ю.С. Лазерная фотодинамическая терапия (обзор, состояние проблемы и перспективы) // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2004. – № 1. – С. 43–48.
8. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Южаков В.В., Бандурко Л.Н. Морфофункциональные особенности саркомы М-1 при фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 52.
9. Romanenko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2004. – V. 138, № 6. – P. 584–589.

REFERENCES

1. Romanenko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V., Molochkov V.A., Suhova T.E., Tret'yakova B.I., Taranec T.A. Bazal'nokletochnyi rak kozhi: problemy lecheniya i sovremennye aspekty fotodinamicheskoi terapii (Basal cell skin carcinoma: treatment challenges and modern aspects of photodynamic therapy), *Rossiiskii zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznei*, 2004, No. 6, pp. 6–10.
2. Suhova T.E., Molochkov V.A., Romanenko Yu.S., Matveeva O.V., Reshetnikov A.V. Lechenie bazal'nokletochnogo raka kozhi na sovremennom etape (Treating basal cell cancer of the skin at the modern stage), *Al'manah klinicheskoi mediciny*, 2008, No. 18, pp. 14–21.
3. Kuznetsov V.V. Primenenie lazernykh tekhnologii v otechestvennoi dermatoonkologii (obzor literatury) (Use of laser technologies in domestic dermatooncology (literature review)), *Radiatsiya i risk*, 2015, T. 24, No. 1, pp. 132–144.
4. Molochkov A.V., Romanenko Yu.S., Kazanceva K.V., Suhova T.E., Popuchiev V.V., Tret'yakova E.I., Matveeva O.V., Kuncovich Zh.S., Molochkova Yu.V., Prokof'ev A.A., Dibirova S.D. Lazeroinducirovannaya termoterapiya i fotodinamicheskaya terapiya v dermatologii: vozmozhnosti i perspektivy (Laser-induced thermotherapy and photodynamic therapy in dermatology: possibilities and opportunities), *Al'manah klinicheskoi mediciny*, 2014, No. 34, pp. 30–35.
5. Filonenko E.V. Flyuorescentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya – obosnovanie primeneniya i vozmozhnosti v onkologii (Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy – justification of use and opportunities in oncology), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3–7.
6. Stranadko E.F. Osnovnye etapy razvitiya fotodinamicheskoi terapii v Rossii (Main stages of development of photodynamic therapy in Russia), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2015, No. 1, pp. 3–10.
7. Kaplan M.A., Romanenko Yu.S. Lazernaya fotodinamicheskaya terapiya (obzor, sostoyanie problemy i perspektivy) (Laser photodynamic therapy (review, the state of the problem and opportunities), *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*, 2004, No. 1, pp. 43–48.
8. Kaplan M.A., Romanenko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N. Morfofunktsional'nye osobennosti sarkomy M-1 pri fotodinamicheskoi terapii s ispol'zovaniem fotosensibilizatora fotoditazin

10. Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photoditazine and photoenergy density // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2005. – V. 139, № 4. – P. 460–464.
11. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Романко Ю.С., Сокол Н.И. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 19–22.
12. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Южаков В.В., Бандурко Л.Н., Михина Л.Н., Фомина Н.К., Малыгина А.И., Ингель И.Э. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазин // *Лазерная медицина*. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 46–54.
13. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Южаков В.В., Бандурко Л.Н., Фомина Н.К., Михина Л.Н., Малыгина А.И., Ингель И.Э. Действие фотодинамической терапии на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 // *Лазерная медицина*. – 2005. – Т. 9, № 4. – С. 41–47.
14. Каплан М.А., Капинус В.Н., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 50.
15. Капинус В.К., Романко Ю.С., Каплан М.А., Пономарев Г.В., Сокол Н.И. Эффективность флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин у больных раком кожи // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 69–75.
16. Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Матвеева О.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным применением радахлорина // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2008. – № 4. – С. 41–44.
17. Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Коренев С.В., Прокофьев А.А. Внутритканевой вариант введения фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи (сообщение 1) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2010. – № 2. – С. 4–10.
18. Молочков А.В., Сухова Т.Е., Третьякова Е.И., Аكوпова К.В., Королева Л.П., Прокофьев А.А., Румянцев С.А., Алиева П.М., Романко Ю.С., Молочков В.А. Сравнительные результаты эффективности лазероиндуцированной термотерапии и фотодинамической терапии поверхностной и микронодулярной базалиомы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2012. – № 4. – С. 30–36.
19. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // *Радиация и риск*. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 115–123.
20. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика с аласенсом у больных раком кожи // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2015. – № 1. – С. 14–17.
21. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., Чанглян К.А., Третьякова Е.И. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением «Фотодитазина» // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2010. – № 5. – С. 4–8.
22. Молочков В.А., Молочков А.В., Сухова Т.Е., Хлебникова А.Н., Кунцевич Ж.С., Романко Ю.С., Дибирова С.Д., Бочкарева Е.В. Местная фотодинамическая терапия кератоакантомы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2012. – № 4. – С. 21–24.
23. Казанцева К.В., Молочков А.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Прокофьев А.А., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные (Morphological and functional specifics of sarcoma M-1 for photodynamic therapy with photosensitizer fotoditazin), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2004, T. 3, No. 2, P. 52.
9. Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2004, V. 138, No. 6, pp. 584–589.
10. Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photoditazine and photoenergy density, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2005, V. 139, No. 4, pp. 460–464.
11. Yaroslavceva-Isaeva E.V., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Sokol N.I. Razrabotka metodiki fotodinamicheskoi terapii eksperimental'noi opukholi (sarkoma M-1) pri lokal'nom vvedenii fotsensibilizatora (Development of method of photodynamic therapy for experimental tumor (sarcoma M-1) for local injection of photosensitizer), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2003, T. 2, No. 4, pp. 19–22.
12. Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N., Mihina L.N., Fomina N.K., Malygina A.I., Ingel' I.E. Vliyaniye plotnosti svetovoi energii na protivopukhovuyu effektivnost' fotodinamicheskoi terapii s fotoditazinom (Impact of light energy intensity on anti-tumor efficiency of photodynamic therapy with fotoditazin), *Lazernaya medicina*, 2005, T. 9, No. 2, pp. 46–54.
13. Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N., Fomina N.K., Mihina L.N., Malygina A.I., Ingel' I.E. Deystvie fotodinamicheskoi terapii na rost i funktsional'nuyu morfologiyu sarkomy M-1 (The action of photodynamic therapy on growth and functional morphology of sarcoma M-1), *Lazernaya medicina*, 2005, T. 9, No. 4, pp. 41–47.
14. Kaplan M.A., Kapinus V.N., Romanko Yu.S., Yaroslavceva-Isaeva E.V. Fotoditazin – effektivnyi fotsensibilizator dlya fotodinamicheskoi terapii (Fotoditazin – an effective photosensitizer for photodynamic therapy), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2004, T. 3, No. 2, pp. 50.
15. Kapinus V.K., Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Ponomarev G.V., Sokol N.I. Effektivnost' flyuorescentnoi diagnostiki i fotodinamicheskoi terapii s fotsensibilizatorom fotoditazin u bol'nykh rakom kozhi (Efficiency of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with photosensitizer fotoditazin in patients with skin cancer), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2005, T. 4, No. 3, pp. 69–75.
16. Suhova T.E., Romanko Yu.S., Matveeva O.V. Fotodinamicheskaya terapiya bazal'no-kletochnogo raka kozhi s lokal'nym primeneniem radakhlorina (Photodynamic therapy for basal cell skin cancer with local use of radachlorine), *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2008, No. 4, pp. 41–44.
17. Suhova T.E., Romanko Yu.S., Yaroslavceva-Isaeva E.V., Korenev S.V., Prokofev A.A. Vnutritkanevoi variant vvedeniya fotsensibilizatora pri fotodinamicheskoi terapii bazal'no-kletochnogo raka kozhi (soobshchenie 1) (Interstitial mode of photosensitizer injection for photodynamic therapy of basal cell skin cancer (report 1)), *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2010, No. 2, pp. 4–10.
18. Molochkov A.V., Suhova T.E., Tret'yakova E.I., Akopova K.V., Koroleva L.P., Prokofev A.A., Rumyantsev S.A., Alieva P.M., Romanko Yu.S., Molochkov V.A. Sravnitel'nye rezul'taty effektivnosti lazernoindutsirovannoi termoterapii i fotodinamicheskoi terapii poverhnostnoi i mikronoduljarnoi bazaliomy (Comparative results for efficiency of laser-induced thermotherapy and photodynamic therapy for superficial and micronodular basalomas), *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2012, No. 4, pp. 30–36.
19. Kaplan M.A., Kapinus V.N., Popuchiev V.V., Romanko Yu.S., Yaroslavceva-Isaeva E.V., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Borgul' O.V., Goranskaya E.V. Fotodinamicheskaya terapiya: rezul'taty i perspektivy (Photodynamic therapy: results and opportunities), *Radiatsiya i risk*, 2013, T. 22, No. 3, pp. 115–123.
20. Filonenko E.V. Flyuorescentnaya diagnostika s alasensom u bol'nykh rakom kozhi (Fluorescence diagnosis with alasens in patients with

- принципы лечения // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 1. – С. 4–12.
24. Филоненко Е.В., Соколов В.В., Мененков В.Д., Крылова Г.П. Фотодинамическая терапия начального рака полых органов // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 22–25.
 25. Соколов В.В., Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия больных ранним центральным раком легкого // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 4. – С. 3–6.
 26. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С. Длительное паллиативное лечение больной перстневидно-клеточным раком желудка с использованием эндоскопической фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 3. – С. 34–36.
 27. Филоненко Е.В., Соколов В.В., Карпова Е.С. Эффективность фотодинамической терапии при лечении больных ранним раком желудка // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 2. – С. 3–6.
 28. Филоненко Е.В., Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Хороненко В.Э., Урлова А.Н., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия рака вульвы // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 49–50.
 29. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Аполихин О.И., Ворожцов Г.Н., Словоходов Е.К., Иванова-Радкевич В.И., Мачинская Е.А. Интраоперационная фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с препаратом аласенс (результаты многоцентрового клинического исследования) // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 4. – С. 23–25.
 30. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Урлова А.Н. Клиническое наблюдение успешной фотодинамической терапии больного с эритроплазией Кейра // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 2. – С. 28–30.
 21. Suhova T.E., Molochkov V.A., Romanko Yu.S., Changlyan K.A., Tret'yakova E.I. Fotodinamicheskaya terapiya aktinicheskogo keratoza s aplikacionnym primeneniem «Fotoditazina» (Photodynamic therapy for actinic keratosis with application of "Fotoditazin"), *Rossiiskii zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznei*, 2010, No. 5, pp. 4–8.
 22. Molochkov V.A., Molochkov A.V., Suhova T.E., Hlebnikova A.N., Kuncovich Zh.S., Romanko Yu.S., Dibirova S.D., Bochkareva E.V. Mestnaya fotodinamicheskaya terapiya keratoakantom (Local photodynamic therapy for keratoacanthoma), *Rossiiskii zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznei*, 2012, No. 4, pp. 21–24.
 23. Kazanceva K.V., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Suhova T.E., Prokofev A.A., Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V. Sarkoma Kaposi: patogenez, klinika, diagnostika i sovremennye principy lecheniya (Kaposi's sarcoma: natural history, clinical presentation, diagnosis and modern principles of management), *Rossiiskii zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznei*, 2015, No. 1, pp. 4–12.
 24. Filonenko E.V., Sokolov V.V., Menenkov V.D., Krylova G.P. Fotodinamicheskaya terapiya nachal'nogo raka polyh organov (Photodynamic therapy for early cancer of hollow organs), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2015, No. 1, pp. 22–25.
 25. Sokolov V.V., Filonenko E.V. Fotodinamicheskaya terapiya bol'nyh rannim central'nyim rakom legkogo (Photodynamic therapy of patients with central early lung cancer), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 4, pp. 3–6.
 26. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Karpova E.S. Dlitel'noe palliativnoe lechenie bol'noi perstnevno-kletochnym rakom zheludka s ispol'zovaniem jendoskopicheskoi fotodinamicheskoi terapii (Continued palliative treatment of patient with signet ring gastric carcinoma using endoscopic photodynamic therapy), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 3, pp. 34–36.
 27. Filonenko E.V., Sokolov V.V., Karpova E.S. Effektivnost' fotodinamicheskoi terapii pri lechenii bol'nyh rannim rakom zheludka (The efficacy of photodynamic therapy in treatment of patients with early gastric cancer), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 2, pp. 3–6.
 28. Filonenko E.V., Chulkova O.V., Novikova E.G., Horonenko V.E., Urlova A.N., Serova L.G. Fotodinamicheskaya terapiya raka vul'vy (Photodynamic therapy of vulvar cancer), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 49–50.
 29. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolihin O.I., Vorozhkov G.N., Slovohodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Machinskaya E.A. Intraoperacionnaya fotodinamicheskaya terapiya raka mochevogo puzyrya s preparatom alasens (rezul'taty mnogocetrovogo klinicheskogo issledovaniya) (Intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer with alasens (results of multicenter trial)), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 4, pp. 23–25.
 30. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Urlova A.N. Klinicheskoe nablyudenie uspeshnoi fotodinamicheskoi terapii bol'nogo s eritroplaziei Keira (A case report of successful photodynamic therapy of patient with erythroplasia of Queyrat), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 2, pp. 28–30.

БРАХИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ВЛАГАЛИЩА

А.Д. Каприн¹, В.Н. Галкин¹, С.А. Иванов¹, В.А. Солодкий², В.А. Титова²

¹Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

²Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва, Россия

Резюме

В обзоре освещены особенности диагностики и лечения различных форм первичного рака влагалища, показаны роль и место брахитерапии как варианта самостоятельной терапии или этапа комбинированного лечения данной патологии. Приведены эпидемиологические данные по заболеваемости раком влагалища в России, описаны предполагаемые механизмы развития заболевания, факторы риска, гистологические формы, особенности течения, клинической картины, алгоритм диагностических мероприятий. Описаны методы лечения первичного рака влагалища согласно мировым стандартам: хирургический, лучевой методы и системная лекарственная терапия. Подробно освещены особенности применения лучевых методов лечения (низкодозной и высокодозной брахитерапии, в том числе в сочетании с дистанционной лучевой терапией) в зависимости от стадии заболевания. Приведены результаты нескольких масштабных зарубежных клинических исследований по оценке эффективности различных методик лучевой терапии. Подтверждено, что наибольшую эффективность показывает сочетание брахитерапии на первичную опухоль с дистанционным облучением лимфатических узлов. Сделан вывод о перспективности применения различных видов лучевой терапии в лечении рака влагалища.

Ключевые слова: лучевая терапия, брахитерапия, микроисточники, рак влагалища.

Для цитирования: Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Солодкий В.А., Титова В.А. Брахитерапия в лечении рака влагалища // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 22–27.

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

BRACHYTHERAPY IN TREATMENT OF VAGINAL CANCER

Kaprin A.D.¹, Galkin V.N.¹, Ivanov S.A.¹, Solodkiy V.A.², Titova V.A.²

¹National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology, Moscow, Russia

Abstract

Characteristics of diagnosis and treatment of different types of primary vaginal cancer are highlighted, the role and place of brachytherapy as independent method or combined treatment modality for this pathology is shown in the review. Epidemiological data on incidence of vaginal cancer in Russia are represented, presumptive mechanisms for development of the disease, risk factors, histological types, features of the course, clinical presentation, diagnostic algorithm are described. Treatment methods for primary vaginal cancer according to world standards such as surgery, radiotherapy and systemic drug therapy are covered. Specifics of radiological methods of treatment (low-dose rate and high-dose rate brachytherapy, including the combination with external beam radiotherapy) according to the stage of the disease, are shown in details. The results of several large foreign clinical trials for efficiency of different methods of radiotherapy are discussed. The combination of brachytherapy on primary tumor with external radiation therapy to the lymph nodes was confirmed to be the most effective modality. The conclusion on opportunities of different methods of radiotherapy in treatment of vaginal cancer was made.

Keywords: radiotherapy, brachytherapy, microsources, vaginal cancer.

For citations: Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Solodkiy V.A., Titova V.A. Brachytherapy in treatment of vaginal cancer, Biomedical Photonics, 2016, T. 5, No. 1, pp. 22–27 (in Russian).

Contacts: Titova V.A., e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Введение

Первичные опухоли влагалища встречаются редко и составляют 1–2% от всех злокачественных опухолей женских половых органов. Вторичные (метастатические) опухоли влагалища наблюдают в несколько раз чаще. Метастатические опухоли влагалища чаще всего имеют первоисточником рак шейки матки, рак

эндометрия, хорионкарциному и саркомы матки, реже – рак яичников и почки. По правилам, принятым FIGO, при одновременном выявлении плоскоклеточного рака шейки матки (РМШ) и рака влагалища (РВ) данные наблюдения рассматриваются как влагалищный вариант РМШ. При поражении опухолью

вульвы и влагалища устанавливается диагноз «рак вульвы». С учетом единого эмбриогенеза вульвы, влагалища и шейки матки из урогенитального синуса предполагается, что опухоли этих локализаций имеют общие этиологию и патогенез. Однако отождествлять эти опухоли нельзя, так как РВ встречается в 30–40 раз реже, чем РШМ [1].

Опухоли, исходящие из влагалищной части шейки матки и переходящие на стенку влагалища, должны расцениваться как опухоли шейки матки. Опухоли, включающие в себя вульву, должны классифицироваться как рак вульвы. Рак влагалища, возникающий через 5 и более лет после успешного лечения (полная регрессия) рака шейки матки, считается первичным раком влагалища [2].

Опухоли влагалища имеют три возрастных пика заболеваемости. Первичные опухоли у детей первых 5 лет представлены ботриоидными эмбриональными рабдомиосаркомами, в 14–20 лет – светлоклеточной аденокарциномой с трансплацентарным диэтилstilбэстроловым канцерогенезом – в подавляющем числе наблюдений матери этих больных во время беременности получали диэтилstilбэстрол или сходные с ним нестероидные эстрогены), в старших возрастных группах встречается в основном плоскоклеточный рак. Крайне редко у взрослых определяют неэпителиальные злокачественные опухоли влагалища – саркомы и меланомы. У 30% пациенток с первичным раком влагалища в анамнезе имеется преинвазивный или инвазивный рак шейки матки [1, 3].

Факторами риска в развитии РВ являются:

- инфицирование женщины в течение жизни вирусами HPV, HSV-2 и HIV с манифестацией в остроконечную кондилому;
- постменопаузальная гипоэстрогения, тяжелые хронические сенильные кольпиты, инволютивные, дистрофические посткастрационные и возрастные процессы, хронические неспецифические вагиниты;
- облучение и иммунодепрессия (местного и общего характера) у больных, получавших сочетанную лучевую терапию по поводу рака других органов малого таза или иммунодепрессивное лечение после трансплантации органов;
- механические повреждения слизистой оболочки влагалища у больных с полным выпадением матки при использовании пессариев;
- относительная предрасположенность к развитию плоскоклеточного рака у молодых женщин с реконструктивно-пластическими операциями на влагалище в анамнезе;
- применение оральных контрацептивов (синтетических эстрогенов);
- курение в сочетании с другими этиопатогенетическими факторами.

Многие авторы считают, что цикл развития РВ включает дисплазию, преинвазивную и инвазивную формы рака. Длительность развития инвазивного рака из преинвазивного в среднем составляет 12–15 лет. При дисплазии и интраэпителиальном РВ вполне достаточно проведения хирургического лечения с иссечением патологического очага, криодеструкции лазером, контактной лучевой терапии. В последующем необходим цитологический и кольпоскопический мониторинг состояния слизистой оболочки влагалища [4].

Наиболее часто первичный РВ представлен плоскоклеточным раком и его разновидностями (95%) [5]. Встречаются дифференцированные (ороговевающие) и недифференцированные (неороговевающие) формы опухоли. К другим видам злокачественных эпителиальных опухолей влагалища (редким формам) относятся веррукозный базальноклеточный рак и аденокарцинома [5, 6]. Развитие аденокарциномы связано с очагами вагинального аденоза. При этом в зависимости от его гистологического типа могут развиваться муцинозный, эндометриоидный и светлоклеточный рак. В лечении этих гистологических форм опухолей влагалища предпочтение следует отдавать хирургическому и комбинированному методам.

Преимущественный тип распространения первичного РВ – лимфогенный. Пути метастазирования и топография лимфогенных метастазов определяются локализацией опухоли. При раке верхней трети влагалища метастазы развиваются в тех же лимфатических коллекторах, что и при РШМ: наружных, внутренних подвздошных и запирательных лимфатических узлах. Опухоли нижней трети влагалища метастазируют подобно раку вульвы в пахово-бедренные лимфатические узлы. Сравнительно редкие опухоли средней трети влагалища могут метастазировать в лимфатические узлы таза (включая нижние ягодичные), в поверхностные и глубокие паховые [4].

Прогрессирование опухоли сопровождается распространением на мягкие ткани промежности, параметрий, мочевого пузыря, прямую кишку, в поздних стадиях метастазирование реализуется в костях и легких [2, 4].

Клиническая картина РВ достаточно полиморфна, что, безусловно, ведет за собой определенные особенности и трудности диагностики. В частности, они обнаруживаются при анализе симптомов при различных стадиях заболевания. Так, частота кровянистых выделений и удельный вес более существенно увеличивается соответственно степени распространения опухоли. Одновременно уменьшается частота бессимптомного течения, причем скачкообразно в три раза с переходом от первой стадии ко второй. Следовательно, наличие более у пациентки с опухолью влагалища с практических позиций свидетельствует

о выходе процесса за пределы органа, а случайное обнаружение карциномы чаще всего имеет место на ранних стадиях ее развития [7].

При внимательном гинекологическом исследовании диагностика РВ не вызывает трудностей. При осмотре в зеркалах необходимо тщательно осматривать своды влагалища, не забывая о том, что большинство опухолей влагалища, особенно на ранних этапах развития, локализируются в верхней его трети. Учитывая тот факт, что опухоли влагалища относятся к «визуальной» локализации, выполненные последовательно кольпоскопия, цитологическое исследование и биопсия обеспечивают достоверный диагноз. Особой ценностью в этом ряду обладает прицельная биопсия подозрительных участков, которая с высокой точностью (до 95%) позволяет подтвердить или исключить опухоль [2, 8]. Для уточнения степени распространения процесса выполняют следующие виды исследований: ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости, цистоскопия, ректороманоскопия, рентгенография грудной клетки, изотопное исследование костей скелета и др. Высокотехнологические методы обследования, к которым относятся МРТ, КТ и ПЭТ-КТ с использованием радиофармпрепарата фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ), представляются весьма полезными, но с учетом их стоимости, не строго обязательными.

Так, С. Lopez с соавторами (2005 г.) отмечают, что при раке влагалища МРТ используется для диагностики метастазов в регионарные лимфатические узлы, но МРТ картина первичной опухоли неспецифична [9].

В исследовании W.T. Lamoreaux (2005 г.) сравнивали результаты КТ и ФДГ-ПЭТ обследований у 23 больных раком влагалища II–IV стадий. Первичную опухоль влагалища удалось диагностировать в 43% случаев при использовании КТ и в 100% случаев при ФДГ-ПЭТ. Наличие метастазов в паховых и тазовых лимфатических узлах было выявлено с помощью КТ у 17% больных, при ФДГ-ПЭТ – у 35% пациенток. Авторы делают вывод о более высокой диагностической эффективности ФДГ-ПЭТ по сравнению с КТ при опухолях данной локализации [10].

Согласно мировым стандартам, при лечении РВ применяют хирургический и лучевой методы, а также системную лекарственную терапию. Выбор метода лечения во многом зависит от стадии заболевания с учетом гистологической формы опухоли, возраста пациентки и ее соматического статуса.

Учитывая анатомо-топографические особенности распространения РВ, по современным стандартам предпочтение в лечении отдается лучевой терапии: дистанционной и брахитерапии.

Брахитерапия – это лечение злокачественных опухолей с применением радиоактивных источников,

расположенных непосредственно рядом или внутри мишени [11]. Наряду с этим термином также применяют термин «контактное облучение».

Мощность дозы брахитерапии в пределах 0,4–2 Гр/ч определяется как низкая (low dose rate – LDR), 2–12 Гр/ч – называется средней (middle dose rate – MDR) и выше 12 Гр/ч – высокой (high dose rate – HDR) [12].

Методики брахитерапии опухолей влагалища отличаются большой вариабельностью. Выделяют внутритканевую, внутриместную и аппликационную методики. В основном, применяют внутриместное радиационное воздействие с помощью кольпостатов цилиндрической формы с различным расположением в них источников Co^{60} , Cs^{137} и Ir^{192} [13, 14]. Контактное облучение при опухолях верхней трети влагалища осуществляют теми же аппликаторами, что и в случаях брахитерапии рака шейки матки. При локализации новообразования в средней и нижней трети влагалища применяют вагинальные цилиндры различной модификации. Причем, наиболее целесообразно использование вагинальных цилиндров больших диаметров для улучшения соотношения между радиационным воздействием на опухоль и слизистую оболочку. Наряду с вагинальными цилиндрами с одним каналом существуют вагинальные цилиндры с несколькими каналами, что способствует созданию оптимального изодозного распределения вокруг цилиндра.

Нет принципиальных различий между дистанционным облучением и брахитерапией в механизме лучевого воздействия, приводящего к гибели клеток, повреждению нормальных тканей и уничтожению опухоли. Радиобиологические основы обоих вариантов радиотерапии имеют много общего. В то же время существенно отличаются физические особенности пространственного и временного распределения поглощенной дозы. Основные положения, которые определяют эффективность брахитерапии, это величина мощности дозы контактного облучения с низкой мощностью дозы и модель фракционирования при использовании высокой мощности дозы.

Планирование лечения первичного РВ зависит от стадии заболевания. При стадиях TisNOMO и T1NOMO хирургическое лечение осуществляют только у молодых пациенток с локализацией опухоли в верхней трети влагалища: выполняется расширенная гистерэктомия с удалением 1/2 влагалища. В других клинических группах, при стадиях TisNOMO проводится только внутриместное облучение до СОД 60 Гр с LDR и до СОД 35 Гр с HDR, в случае размера опухоли до 1 см и инфильтрации стенки влагалища до 0,5 см, проводится только внутриместное облучение до СОД 60 Гр с LDR и до СОД 35 Гр с HDR. При той же стадии T1NOMO в случае большей опухоли или низкой степени дифференцировки дополнительно выполня-

ется дистанционное облучение на опухоль СОД 20 Гр до СОД 40 Гр на зоны регионарного лимфооттока. При стадии T2N0M0 применяется сочетанное лучевое лечение: внутритканевое облучение до СОД 70 Гр с LDR и до СОД 35-40 Гр с HDR и дистанционное облучение на опухоль СОД 20 Гр до СОД 45 Гр на зоны регионарного лимфооттока. При стадии T1-3N1M0 и T4N0M0, по индивидуальным показаниям, также осуществляется сочетанное лучевое лечение: внутритканевое или внутритканевое облучение до СОД 70 Гр с LDR и до СОД 40 Гр с HDR и дистанционное облучение на опухоль СОД 30 Гр и до СОД 50 Гр на зоны регионарного лимфооттока [12].

Одно из первых больших сообщений по результатам лечения первичного РВ у 434 пациенток, пролеченных с 1952 по 1984 гг., было представлено Н. Кисера с соавторами [15]. Большая часть женщин подвергалась стандартной LDR брахитерапии источниками радия. Данные по пятилетней выживаемости были представлены в соответствии со стадиями заболевания: I стадия – 76,7%, II стадия – 44,5%, III стадия – 31,0%, IV стадия – 18,2%. Эти данные позднее были представлены в сравнении с HDR брахитерапией. Не было отмечено достоверных различий в результатах лучевого лечения двумя методами брахитерапии [16].

В другом исследовании R. Perez с соавторами оценили роль прогностических и технических факторов в лучевом лечении у 212 больных РВ. Наиболее важным прогностическим фактором была признана величина первичной опухоли влагалища. Актуальная десятилетняя выживаемость при 0 стадии была 94%, I – 80%, II – 55%, III – 35%, IV – 0%. Среди больных I стадией первичного РВ, пролеченных только брахитерапией, наблюдался такой же результат, как и при использовании сочетанной лучевой терапии. Частота осложнений 2–3 степени составляла 7% [17].

Результаты еще одного масштабного исследования лечения больных РВ представлены Институтом Густава Русси. За период с 1970 по 1998 гг. были пролечены 103 пациентки. Большая часть пациенток (82%) подвергалась сочетанной лучевой терапии. Средняя общая СОД 50 Гр. Средняя доза при брахитерапии СОД 10 Гр. Общая пятилетняя выживаемость составила при I стадии – 67%, II – 61%, III – 35%, IV – 20% [18].

Роль внутритканевой брахитерапии в лечении первичного РВ по-прежнему остается достаточно противоречивой. K.S. Tevari и соавторы опубликовали результаты внутритканевой брахитерапии у 71 больной РВ с использованием аппликатора Syed-Neblett. У 10 (14%) пациенток была диагностирована I стадия заболевания, у 14 (20%) пациенток – IIa стадия, у 25 (35%) – IIb стадия, у 15 (21%) – III стадия и у 7 (10%) – IV стадия. Сочетанную лучевую терапию получили 88% женщин до СОД 50,4 Гр с установкой цен-

трального блока после 40 Гр. Суммарная доза внутритканевой брахитерапии была в пределах 16,5–22 Гр и зависела от стадии заболевания. Общая 10-летняя выживаемость была 58%. Тяжелые лучевые осложнения наблюдались у 13% больных [19].

Химиотерапия в лечении РВ до недавнего времени проводилась лишь с паллиативной целью в инкурабельных случаях. В настоящее время при распространенном процессе лучевое лечение дополняют лекарственной терапией цисплатином в режиме, аналогичном применяемому при лечении РШМ – 40 мг/м² один раз в неделю. В. Panici и соавторы в своем исследовании опубликовали результаты воздействия неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) с последующей радикальной операцией на выживаемость больных раком влагалища II стадии. При проведении неоадъювантного лечения более чем у 90% больных получена частичная или полная резорбция опухоли. На втором этапе лечения все больные были прооперированы. В зависимости от распространенности процесса больным проводили радикальную гистерэктомию типа III, радикальную вагинэктомию или двухстороннюю экстраперитонеальную лимфодиссекцию. Если нижняя треть влагалища была вовлечена в опухолевый процесс до НАХТ, то также удаляли паховые лимфоузлы.

Важные критерии оценки эффективности лечения – общая и безрецидивная выживаемость больных. Данные о частоте рецидивов после первичного лечения РВ весьма разноречивы. В литературе встречаются данные о возникновении рецидива заболевания у 23–83% пациенток. Важным представляется тот факт, что в 67% случаев единственной локализацией рецидива являются органы и лимфатические узлы малого таза. Различны и сроки возникновения – от 7 до 56 мес. Это обстоятельство позволяет ряду авторов прийти к практическому выводу, что после окончания лечения необходим тщательный контроль за больными с обязательным цитологическим исследованием каждые 6–12 мес [5].

Заключение

Анатомо-топографические особенности влагалища ограничивают использование хирургического метода в лечении злокачественных новообразований данной локализации. Данные литературы позволяют сделать вывод о преимуществах хирургического метода в сравнении с лучевой терапией только при I стадии рака влагалища. В случаях большего распространения опухолевого процесса методом выбора следует считать лучевую или химиолучевую терапию, при этом наибольшую эффективность показывает сочетание брахитерапии на первичную опухоль с дистанционным облучением зон лимфатических узлов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – С. 164–172.
2. Онкология: Справочник практического врача / Под ред. чл.-корр. И.В. Поддубной. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 768 с.
3. Вольфсон Н.И. Влияние тестостерон-пропионата на возникновение экспериментальных опухолей шейки матки и влагалища у мышей // *Вопр. онкологии*. – 1960. – № 9. – С. 15
4. Грицай А.А., Коржевская Е.В., Кравец О.А., Кузнецов В.В., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком влагалища. – Москва, 2014. – 11 с.
5. Чистова Н.М. Влияние экстракта остроконечных кондилом человека на тканевые культуры вагинального эпителия // *Вопр. онкологии*. – 1962. – № 6. – С. 118–125.
6. Handbook for Principles and Practice of Gynecologic oncology / Eds. Levine D.A., De Los Santos J. et al. – New York: Wolters Kluwer health, 2010. – 288 p.
7. Филатова Е.И. Первичный рак влагалища. Диагностика и лечебная тактика // *Практическая онкология*. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 228–234.
8. Genadry R., Olson E.J., Parmley T. et al. The morphology of the earliest invasive cell in low genital tract epidermoid neoplasia // *Obstet. And gynecol.* – 1978. – Vol. 51 (7). – P. 718–722.
9. Lopez C., Balogun M., Ganesan R. et al. MRI of vaginal conditions // *Clin. Radiol.* – 2005. – Vol. 60. – P. 648–662.
10. Lamoreaux W.T., Grigsby P. W., Dehdashti F. et al. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma // *Int. J. Rad. Oncol. Biol.* – 2005. – Vol. 62 (3). – P. 733–737.
11. Basil S.H., Dattatreya N. An Atlas of Brachytherapy. – New York: Macmillan Publishing Company, 1988. – 326 p.
12. Туркевич В.Г. Лучевое лечение первичного и метастатического рака влагалища // *Практическая онкология*. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 236–245.
13. Perez C.A., Madoc-Jones H. Carcinoma of the vagina / Eds. Perez C.A. and Brady L.W. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott. – 1998. – Chapter 53. – P. 1023–1035.
14. Stock R.G. Vaginal Cancer Textbook of radiation oncology. – Philadelphia: W.B.Saunders company. – 1998. – Chapter 47. – P. 891–906.
15. Kucera H., Vavra N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival // *Gynecol. Oncol.* – 1991. – Vol. 40. – P. 12–16.
16. Kucera H., Mock U., Knocke T.H. et al. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2001. – Vol. 80. – P. 355–360.
17. Perez C., Slessinger E., Grigsby P.W. Design of an afterloading vaginal applicator (MIRALVA) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. – Vol. 18. – P. 1503–1508.
18. De Crevoisier R., Breton-Callu C., Morice P. et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina / experience at the Gustave-Roussy Institute // *Radiother. Oncol.* – 2001. – Vol. 60 (Abstr. 7)
19. Tewari K.S., Cappuccini F., Puthawala A.A. et al. Primary invasive carcinoma of the vagina: treatment with interstitial brachytherapy // *Cancer*. – 2001. – Vol. 91. – P. 758–770.

REFERENCES

1. Bokhman Ya.V. Rukovodstvo po onkoginekologii (Guideline for oncogynecology). Leningrad, Meditsina Publ., 1989. pp. 1–464.
2. Poddubnaya I.V. Onkologiya: Spravochnik prakticheskogo vracha (Oncology: A Handbook for practitioners). Moscow, MEDpress-inform Publ., 2009, pp. 1–768.
3. Vol'fson N.I. Vliyanie testosteron-propionata na vzniknovenie eksperimental'nykh opukholei sheiki matki i vlagalishcha u myshei (Impact of testosterone propionate on development of experimental cervical and vaginal tumors in mice), *Voprosy onkologii*, 1960, No. 9, p. 15.
4. Gritsai A.A., Korzhevskaya E.V., Kravets O.A., Kuznetsov V.V., Khokhlova S.V. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom vlagalishcha (Clinical guidelines for diagnosis and treatment of patients with vaginal cancer). Moscow, 2014, pp. 1–11.
5. Chistova N.M. Vliyanie ekstrakta ostrykh kondilom cheloveka na tkanevye kul'tury vaginal'nogo epiteliya (Effect of human condyloma acuminatum extract on tissue cultures of the vaginal epithelium). *Voprosy onkologii*, 1962, No. 6, pp. 118–125.
6. Levine D.A., De Los Santos J. Handbook for Principles and Practice of Gynecologic oncology. New York, Wolters Kluwer health Publ., 2010, pp. 1–288.
7. Filatova E.I. Pervichnyi rak vlagalishcha. Diagnostika i lechebnaya taktika (Primary vaginal cancer: diagnosis and management), *Prakticheskaya onkologiya*, 2006, T. 7, No. 4, pp. 228–234.
8. Genadry R., Olson E.J., Parmley T., Woodruff J.D. The morphology of the earliest invasive cell in low genital tract epidermoid neoplasia, *Obstetrics and gynecology*, 1978, Vol. 51 (7), pp. 718–722.
9. Lopez C., Balogun M., Ganesan R., Oliff J.F. MRI of vaginal conditions, *Clinical Radiology*, 2005, Vol. 60, pp. 648–662.
10. Lamoreaux W.T., Grigsby P. W., Dehdashti F., Zoberi I., Powell M.A., Gibb R.K., Rader J.S., Mutch D.G., Siegel B.A. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2005, Vol. 62 (3), pp. 733–737.
11. Basil S.H., Dattatreya N. *An Atlas of Brachytherapy*. New York, Macmillan Publishing Company, 1988. 326 p..
12. Turkevich V.G. Luchove lechenie pervichnogo i metastaticheskogo raka vlagalishcha (Radiation therapy for primary and metastatic vaginal cancer), *Prakticheskaya onkologiya*, 2006, T. 7, No. 4, pp. 236–245.
13. Perez C.A., Madoc-Jones H. *Carcinoma of the vagina*. Philadelphia, J.B. Lippincott Publ., 1998, Chapter 53, pp. 1023–1035.
14. Stock R.G. *Vaginal Cancer Textbook of radiation oncology*. Philadelphia, W.B.Saunders company, 1998, Chapter 47, pp. 891–906.
15. Kucera H., Vavra N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival, *Gynecological Oncology*, 1991, Vol. 40, pp. 12–16.
16. Kucera H., Mock U., Knocke T.H., Kucera E., Potter R. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2001, Vol. 80, pp. 355–360.
17. Perez C., Slessinger E., Grigsby P.W. Design of an afterloading vaginal applicator (MIRALVA), *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1990, Vol. 18, pp. 1503–1508.
18. De Crevoisier R., Breton-Callu C., Morice P. et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina / experience at the Gustave-Roussy Institute, *Radiotherapy and oncology*, 2001, Vol. 60 (Abstr. 7).
19. Tewari K.S., Cappuccini F., Puthawala A.A., Kuo J.V., Burger R.A., Monk B.J., Manetta A., Berman M.L., Disaia P.J., Nisar A.M. Primary invasive carcinoma of the vagina: treatment with interstitial brachytherapy, *Cancer*, 2001, Vol. 91, pp. 758–770.

ПРЕСС-РЕЛИЗ ЗИМНЕЙ ШКОЛЫ ПО ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

8–12 февраля 2016 г. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена и ИОФ им. А.М. Прохорова РАН была проведена очередная зимняя школа по флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии. Организаторами школы выступили Национальная Фотодинамическая Ассоциация, МНИОИ им. П.А. Герцена, Национальный Исследовательский Ядерный Университет «МИФИ», ИОФ им. А.М. Прохорова РАН и ЗАО «БИОСПЕК».

В 2016 г. в работе зимней школы приняли участие 97 специалистов из 6 федеральных округов: Центрального (Москва, Брянск), Северо-Западного (Санкт-Петербург, Архангельск), Дальневосточного (Благовещенск), Приволжского (Нижний Новгород, Саратов, Самара, Казань), Сибирского (Новосибирск, Красноярск) и Крымского (Симферополь). Среди слушателей школы были врачи-онкологи, гинекологи, дерматологи, урологи, эндоскописты, а также медицинские физики, фармакологи, биологи, биофизики, биохимики и ветеринары. В работе школы приняли участие представители практикующих лечебных организаций (онкологических клинических диспансеров из городов Москва, Санкт-Петербург, Брянск, Нижний Новгород, Благовещенск, Архангельск, Казань; клинических больниц и медицинских центров Москвы и Санкт-Петербурга, Симферополя, Саратова и др. городов), научно-исследовательских институтов (МНИОИ им. П.А. Герцена, ГНЦ лазерной медицины ФМБА России, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Санкт-Петербургский Академический Университет НОЦ РАН, НИЯУ МИФИ, ИОФ РАН, РМАПО, ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, РОСНАНО, Государственный научный центр дерматовенерологии), фармацевтических компаний (ООО «Реафан», ООО «Вета-Гранд») и образовательных центров (ФГБУ



МТУ (МИТХТ), Первый МГМУ имени И.М.Сеченова, Самарский Государственный Аэрокосмический университет).

Первые два дня обучения проходили на базе МНИОИ им. П.А. Герцена. В день открытия Школы слушателей приветствовал Генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ чл.-корр РАН, проф. Каприн А.Д. В первую половину каждого дня обучения слушателям были представлены обзорные доклады: «Биологические аспекты ФДТ» (проф. Р.И. Якубовская), «ФД и ФДТ в онкогинекологии» (проф. Е.В. Филоненко), «Нормативно-правовые аспекты применения ФД и ФДТ в России» (проф. Е.В. Филоненко) и «Методики внутрипросветной эндо-

скопической ФД и ФДТ при предраке, раннем и стенозирующем раке» (проф. В.В. Соколов). Во второй половине дня слушатели были приглашены на практические занятия по ФДТ у пациентов с опухолями шейки матки, вульвы, гортани, бронхов, желудка, пищевода, кожи и с опухолевым плевритом.

Следующие три дня занятий были проведены на базе ИОФ РАН. Первая половина каждого дня также была посвящена обзорным докладам. Слушателям было предложено прослушать лекции проф. В.Б. Лощенова, ведущего российского специалиста в области изучения физических процессов фотодинамического воздействия, главного разработчика

российской аппаратуры для ФДТ и ФД: «Взаимодействие излучения с биологическими тканями, содержащими фтосенсибилизаторы» и «Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия. Механизм действия, аппаратура, клинические примеры»; а также лекции ведущего европейского специалиста в области ФД и ФДТ проф. Р. Штайнера, (Германия): «Распространение света в биологических тканях», «Методы измерения и расчета оптических макро- и микропараметров биологических тканей», «Механизмы взаимодействия интенсивного лазерного излучения с биологическими тканями» и «Перспективы развития методов и аппаратуры лазерной медицины». В перерывах между лекциями слушатели и лекторы активно обсуждали представленный в докладах материал. Во второй половине дня слушатели ежедневно участвовали в практических занятиях, на которых их знакомили с устройством, принципами и методами работы аппаратуры для ФД и ФДТ, особенностями применения ее в лабораторных и клинических условиях.

Особенностью зимней школы в этом году стало значительное увеличение доли практических заня-

тий. Также в этом году из операционных, где выполнялись сеансы ФД и ФДТ, для слушателей школы велись прямые онлайн-трансляции на большой экран в конференц-зал. Ход операции комментировали ведущие специалисты-клиницисты. Подобная организация практических занятий позволила слушателям с большим комфортом следить за всеми нюансами диагностики и лечения каждого клинического случая. Модераторами и лекторами школы были ведущие российские и зарубежные специалисты в области ФД и ФДТ. Слушатели имели уникальную возможность увидеть работу ведущих клинических специалистов в области ФД и ФДТ в

реальном времени, ознакомиться с применяемыми на практике методиками и аппаратурой. Слушатели задавали лекторам и руководителям практических занятий интересующие их вопросы, уточняли технические детали и особенности применения конкретных фтосенсибилизаторов, приборов и методик. Как отметили многие слушатели, участие в работе школы позволило им за короткие сроки освоить практические методики применения ФД и ФДТ, получить базовые теоретические знания по механизмам фотодинамического действия, ознакомиться с современным оборудованием и методиками лечения.



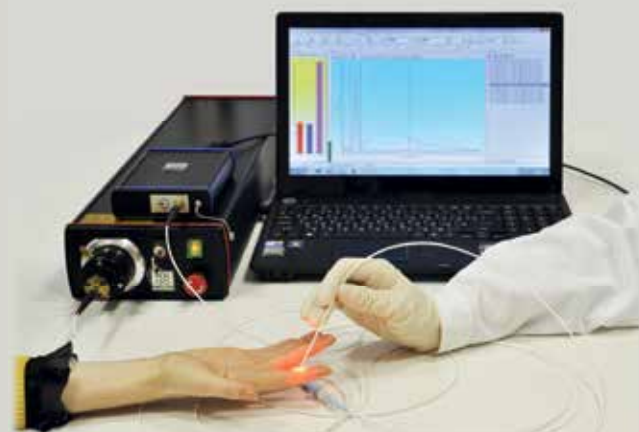
Кабинет для проведения фотодинамической терапии*

ЛЭСА-01-"БИОСПЕК"

Установка лазерная электронно-спектральная для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии

- Позволяет локально определять степень накопления фотосенсибилизатора в любых органах пациента, доступных для волоконно-оптического зонда
- Диаметр стандартного зонда 1.8 мм, подходит для эндоскопического и лапароскопического оборудования

Установка для локальной спектроскопии



Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03784 от 12.12.2008

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00344 от 24.12.2012

ЛФТ-630/675-01-"БИОСПЕК"

Установка лазерная фото динамической терапии

- Длина волны 635, 662, или 675 нм оптимизирована для проведения терапии с использованием применяемых в РФ фотосенсибилизаторов.
- Установка комплектуется набором световодов для различных локализаций.

Лазерная терапевтическая установка для фотодинамической терапии



Регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04649 от 26.03.2009

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00345 от 24.12.2012

Видеоэндоскопические комплексы

Расширяем функциональность ваших видеоэндоскопических систем (эндоскопов, лапароскопов) с помощью адаптации к ним одной или нескольких сертифицированных установок собственного производства для наблюдения и анализа цифрового флуоресцентного изображения. Предлагаем аналогичные варианты дооснащения операционных микроскопов, кольпоскопов, щелевых ламп.

* - Соответствует Стандарту оснащения диагностических отделений онкологического диспансера (онкологической больницы) по Приложению № 12 к Порядку оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 915н от 15 ноября 2012 г. (оснащение других медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, осуществляется с учетом данного стандарта).

ЗАО "БИОСПЕК"
Россия, 119991, Москва,
ул. Вавилова, д. 38, корп. 5



Тел./факс: 8-499-135-1489
E-mail: biospec@nsc.gpi.ru
<http://www.biospec.ru>



ФОТОДИТАЗИН® [fotoditazin]

фотосенсибилизатор хлоринового ряда

«ФОТОДИТАЗИН®» гель - РУ № ФСР 2012/130043 от 03.02.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» концентрат для приготовления раствора для инфузий - РУ № ЛС 001246 от 18.05.2012 г.



«ФОТОДИТАЗИН®» применяется для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний различных нозологических форм, а так же патологий не онкологического характера в следующих областях медицины:

- дерматология
- гинекология
- урология
- торакальная хирургия
- стоматология
- нейрохирургия
- офтальмология,
- травматология и ортопедия
- комбустиология
- гнойная хирургия
- ангиология

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г.

«Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»

ООО «ВЕТА-ГРАНД»

123056, Россия, г.Москва, ул. Красина, д.27, стр.2

тел.: +7(499)253-61-81, +7(499)250-40-00

e-mail: fotoditazin@mail.ru



www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф