

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ терапия

И ФОТОДИАГНОСТИКА

№ 3/2014

В НОМЕРЕ:

- Результаты комбинированного антиангиогенного воздействия на новообразованные сосуды роговицы. Экспериментально-морфологическое исследование
- Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи лор-органов
- Флюоресцентная диагностика предопухолевой и опухолевой патологии эндометрия
- Длительное паллиативное лечение больной перстневидно-клеточным раком желудка с использованием эндоскопической фотодинамической терапии



РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор
Зам. главного редактора

Зав. редакцией
Научный редактор

Литературный редактор
Переводчик
Компьютерная верстка

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

Подписной индекс «Роспечать» 70249

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

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

Тираж – 1000 экз.

©Перепечатка полностью или частями возможна только с письменного разрешения редакции



ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ терапия и фотодиагностика

PHOTODYNAMIC therapy and photodiagnosis

УЧРЕДИТЕЛИ:

НП «Национальная Фотодинамическая Ассоциация»
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Акопов А.Л., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Вельшер Л.З., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Гельфонд М.Л., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Истомин Ю.П., доктор медицинских наук, профессор (Беларусь, Минск)
Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск) – зам. гл. редактора
Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор (Москва)
Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор (Москва)
Мионов А.Ф., доктор химических наук, профессор (Москва)
Пономарев Г.В., доктор химических наук, профессор (Москва)
Романко Ю.С., доктор медицинских наук (Обнинск)
Соколов В.В., доктор медицинских наук, профессор (Москва) – зам. гл. редактора
Стаханов М.Л., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Странадно Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор (Москва) – зам. гл. редактора
Титова В.А., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Шахова Н.М., доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород)
Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Барышников А.Ю., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Белый Ю.А., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Брилли Г.Е., доктор медицинских наук, профессор (Саратов)
Владимиров Ю.А., Академик РАН, доктор биологических наук, профессор (Москва)
Ворожцов Г.Н., Чл.-корр. РАН, доктор химических наук, профессор (Москва)
Гейниц А.В., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Каприн А.Д., Чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Коробов А.М., доктор физико-математических наук, профессор (Украина, Харьков)
Махсон А.Н., доктор медицинских наук, профессор (Красногорск)
Петрищев Н.Н., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Попучиев В.В., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Сдвижков А.М., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Тучин В.В., доктор физико-математических наук, профессор (Саратов)
Чиссов В.И., Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Чойзонов Е.Ц., Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Томск)

FOUNDERS:

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

EDITOR-IN-CHIEF:

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

EDITORIAL BOARD:

Akopov A.L., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Velsher L.Z., doctor of medical science, professor (Moscow)
Gelfond M.L., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Istomin Yu.P., doctor of medical science, professor (Belarus, Minsk)
Kaplan M.A., doctor of medical science, professor (Obninsk) – deputy chief editor
Loschenov V.B., doctor of physics and mathematics, 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 (Obninsk)
Sokolov V.V., doctor of medical science, professor (Moscow) – deputy chief editor
Stakhanov M.L., doctor of medical science, professor (Moscow)
Stranadko E.F., doctor of medical science, professor (Moscow) – deputy chief editor
Titova V.A., doctor of medical science, professor (Moscow)
Shakhova N.M., doctor of medical science, professor (Nizhny Novgorod)
Yakubovskaya R.I., doctor of biological sciences, professor (Moscow)

EDITORIAL COUNCIL:

Baryshnikov A.Yu., doctor of medical science, professor (Moscow)
Belyi Yu.A., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Brill G.E., doctor of medical science, professor (Saratov)
Vladimirov Yu.A., Academician of RAMS, doctor of biological sciences, professor (Moscow)
Vorozhtsov G.N., Corresponding member of RAS, doctor of chemistry, professor (Moscow)
Geinits A.V., doctor of medical science, professor (Moscow)
Kaprin A.D., Corresponding member of RAMS, doctor of medical science, professor (Moscow)
Korobov A.M., doctor of physics and mathematics, professor (Ukraine, Kharkov)
Makhson A.N., doctor of medical science, professor (Krasnogorsk)
Petrishev N.N., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Popuchiev V.V., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Svzhikov A.M., doctor of medical science, professor (Moscow)
Tuchin V.V., doctor of physics and mathematics, professor (Saratov)
Chissov V.I., Academician of RAMS, doctor of medical science, professor (Moscow)
Choinzonov E.Ts., Academician of RAMS, doctor of medical science, professor (Tomsk)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Результаты комбинированного антиангиогенного воздействия на новообразованные сосуды роговицы. Экспериментально-морфологическое исследование
В.Р. Мамиконян, Т.М. Воеводина, А.А. Фёдоров, М.В. Будзинская, М.Л. Балаян 3

Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи
В.Н. Капинус, М.А. Каплан, И.С. Спиченкова, А.М. Шубина, Е.В. Ярославцева-Исаева 9

Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи лор-органов
В.Н. Волгин, Е.Ф. Странадко, Р.В. Кагоянц, М.А. Кабанова 15

Фотодинамическая терапия больных раком нижней губы
С.В. Евстифеев, М.Т. Кулаев, О.А. Рыбкина 20

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Флюоресцентная диагностика предопухоловой и опухолевой патологии эндометрия
Е.В. Филоненко, О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова, Л.Г. Серова 25

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Фотодинамическая терапия ангиосаркомы мягких тканей волосистой части головы как альтернатива хирургическому лечению у больного с тяжелой сопутствующей патологией
Е.В. Ярославцева-Исаева, М.А. Каплан 31

Длительное паллиативное лечение больной перстневидно-клеточным раком желудка с использованием эндоскопической фотодинамической терапии
В.В. Соколов, Е.В. Филоненко, Е.С. Карпова 34

ЮБИЛЕЙ

Юбилей академика РАМН, профессора Валерия Ивановича Чиссова 37

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Пресс-релиз III Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» 38

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Требования к оформлению статей 40

ORIGINAL ARTICLES

Results of combined antiangiogenic activity on corneal neovascularization. Experimental and morphological study
V.R. Mamikonyan, T.M. Voevodina, A.A. Fyodorov, M.V. Budzinskaya, M.L. Balayan 3

Photodynamic therapy for epithelial malignant neoplasms of skin
V.N. Kapinus, M.A. Kaplan, I.S. Spichenkova, A.M. Shubina, E.V. Yaroslavtseva-Isaeva 9

Photodynamic therapy for basal cell skin cancer ent-organs
V.N. Volgin, E.F. Stranadko, R.V. Kagouants, M.A. Kabanova 15

Photodynamic therapy of lower lip cancer
S.V. Evstigneev, M.T. Kulaev, O.A. Rybkina 20

MEDICAL TECHNOLOGY

Fluorescence diagnosis of pre-tumor and tumor pathology of endometrium
E.V. Filonenko, O.V. Chulkova, E.G. Novikova, L.G. Serova 25

CLINICAL CASE

Photodynamic therapy for angiosarcoma of scalp as alternative approach for surgical treatment in patient with severe co-morbidity
E.V. Yaroslavtseva-Isaeva, M.A. Kaplan 31

Long-term palliative treatment of patient with signet ring cell gastric cancer using endoscopic photodynamic therapy
V.V. Sokolov, E.V. Filonenko, E.S. Karpova 34

ANNIVERSARY

Anniversary of Academician of RAMS. Professor Valerii Ivanovich Chissov 37

PRESS RELEASE

Press release iii all-russian conference «Photodynamic therapy and photodiagnosis» 38

INFORMATION FOR AUTHORS

Requirements for submission 40

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО АНТИАНГИОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НОВООБРАЗОВАННЫЕ СОСУДЫ РОГОВИЦЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.Р. Мамиконян, Т.М. Воеводина, А.А. Фёдоров, М.В. Будзинская, М.Л. Балаян
ФГБУ НИИ глазных болезней РАМН, г. Москва

Резюме

Приведены результаты сравнительного экспериментально-морфологического исследования влияния на новообразованные сосуды роговицы глаза кролика фотодинамической терапии с препаратом фотосенс и медикаментозной антиангиогенной терапии с препаратом авастин (бевацизумаб) в режиме монотерапии, а также их сочетанного применения. Лечение проводили в режимах: 1) фотодинамическая терапия с препаратом фотосенс (однократное внутривенное введение в дозе 0,3 мг/кг за 72 ч до лазерного облучения, плотность мощности лазерного облучения 500 мВт/см², длина волны 675 нм); 2) медикаментозная антиангиогенная терапия с препаратом авастин (однократное субконъюнктивальное введение в дозе 1,25 мг); 3) фотодинамическая терапия с препаратом фотосенс (в указанном режиме) в сочетании с субконъюнктивальным введением препарата авастин в дозе 1,25 мг непосредственно перед проведением облучения.

Показано, что при сочетанном применении фотодинамической и антиангиогенной терапии можно добиться практически полной окклюзии во всех отделах новообразованного сосудистого русла роговицы, причем в более короткий промежуток времени по сравнению со временем лечения в монорежимах. В случае сохранения кровотока в крупных магистральных сосудах возможно проведение повторных курсов комбинированного лечения. Отсутствие побочного воздействия на окружающие ткани и восстановление оптических свойств роговицы возможно позволит в перспективе использовать предложенный метод в клинической практике.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенс, корнеальная неоваскуляризация, авастин (бевацизумаб).

Введение

В настоящее время 45 миллионов человек в мире страдают слепотой, и эта цифра каждый год увеличивается на 1–2 миллиона [1]. Примерно в 10% случаев причиной слепоты являются стойкие помутнения роговицы, возникшие в результате травм, трансплантаций, тяжелых язвенных кератитов и дистрофических заболеваний, сопровождающихся неоваскуляризацией стромы [2].

Проблема васкуляризации роговицы является весьма актуальной в связи с увеличением числа заболеваний и различного рода воздействий экзогенных факторов, индуцирующих ангиогенез. Многочисленные традиционные методы лечения этой патологии не всегда эффективны. Одними из современных методов подавления ангиогенеза является фотодинамическая терапия (ФДТ) и медикаментозная антиангиогенная терапия.

Метод ФДТ основан на избирательной способности фотосенсибилизаторов накапливаться в опухолевых клетках и при воздействии света, длина волны которого соответствует пику их поглощения, генерировать синглетный кислород и другие активные радикалы. Токсическое действие фотосенсибилизаторов на новообразованные сосуды может проявляться в виде десквамации эндотелиальных клеток и окклюзии просвета сосуда, при этом уда-

ется добиться минимального воздействия на окружающие ткани.

Альтернативная медикаментозная антиангиогенная терапия в офтальмологии основана на применении препаратов, ингибирующих фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые в настоящее время находятся на различных стадиях клинических испытаний. Представителем этой группы является препарат авастин (бевацизумаб), представляющий собой рекомбинантное гиперхимерное гуманизированное моноклональное антитело, обладающее способностью селективно связываться со всеми изоформами человеческого VEGF (VEGF110, VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 и VEGF206) с высокой аффинностью, тем самым ингибируя адгезию к его рецепторам на поверхности эндотелиальных клеток, что препятствует развитию и способствует редукции новообразованных сосудов [2].

Сами по себе эти методы являются достаточно эффективными, но у каждого есть свои показания и противопоказания. Кроме того, важным условием для успешного лечения сложных случаев является необходимость повторения курсов выбранной терапии. В связи с этим нами было предложено сочетанное применение вышеуказанных методов в расчете на их синергидное

действие, что позволило бы уменьшить кратность повторных курсов лечения.

Цель настоящего экспериментального исследования – морфологическое изучение состояния новообразованных сосудов роговицы после проведения ФДТ с препаратом фотосенс, введения анти-VEGF препарата авастин и их сочетанного применения, а также иммуногистохимическое исследование фармакодинамики препарата авастин в тканях роговицы при субконъюнктивальном введении.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 36 кроликах породы серая шиншилла массой 2,5–3 кг, с моделированной корнеальной неоваскуляризацией (химический ожог 10%-ым раствором NaOH). Животные были разделены на четыре группы (в группах I–III по 8 голов, в IV контрольной – 12 голов). В I группе проводили сеанс ФДТ с помощью диодного лазера «БИОСПЕК» на длине волны 675 нм с использованием препарата фотосенс (внутривенное введение в дозе 0,3 мг/кг за 72 ч до лазерного облучения). Плотность мощности лазерного излучения составляла 500 мВт/см². Кроликам во II группе однократно субконъюнктивально инъецировали препарат авастин в дозе 1,25 мг. В III группе животным проводили ФДТ с фотосенсибилизатором фотосенс в комбинации с антиангиогенным препаратом авастин, который вводили субконъюнктивально непосредственно перед проведением ФДТ (параметры лазерного облучения и дозировки препаратов соответствовали параметрам для животных групп I и II). Группа IV была контрольной (вместо препаратов вводили соответствующее количество физиологического раствора).

В работе применялись методы биомикроскопии и флуоресцентной ангиографии (ФАГ) переднего отдела глаза. Биомикроскопию осуществляли с помощью щелевой лампы ЩЛ-ЗГ ТУЗ 3.2438-91, использовалось фокальное боковое освещение. ФАГ проводили на фундус-камере Торсон (Япония) со встроенной цифровой камерой. В качестве возбуждающего фильтра использовали Baid Atomic B4, перед объективом видеокамеры устанавливали жёлтый барьерный фильтр ЖС-13, соответствующий по характеристике Kodak Wratten No15. В качестве контрастного вещества применяли 10%-ый флуоресцеин натрия (флуоресцид) производства фирмы Alcon (США), который вводили в ушную вену в количестве 2,0 мл в течение 2 с. Через 6–7 с от начала инъекции начинали серийную съёмку роговицы с неоваскуляризацией.

Морфологическое исследование осуществлялось с использованием световой и трансмиссионной электронной микроскопии. Гистологическое исследование роговицы проводили методами парафиновых и/или полутонких срезов (эпоксидная

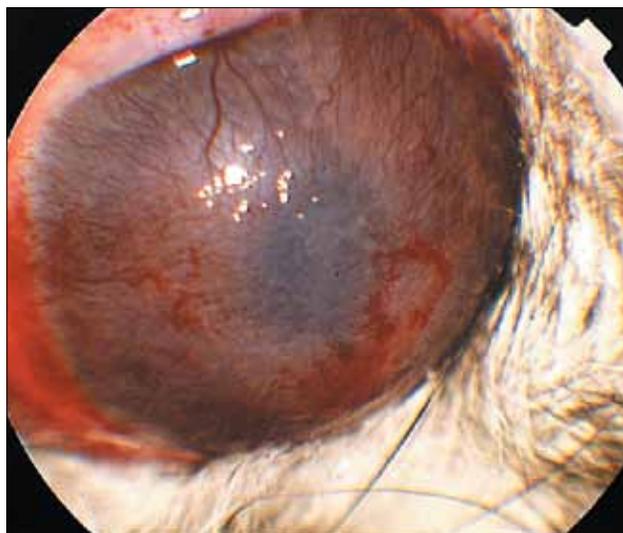
смола EPON 812), окрашенных гематоксилином и эозином или полихромным красителем, соответственно. Для электронной микроскопии срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу. Гистологические препараты исследовали на световом микроскопе Leica DM 2500. Фотографирование и морфометрический анализ изображений проводили с помощью цифровой камеры Leica DFC 320, программное обеспечение Image score color, M. Ультратонкие срезы исследовали на трансмиссионном электронном микроскопе Opton EM-10C (Германия).

Результаты и обсуждение

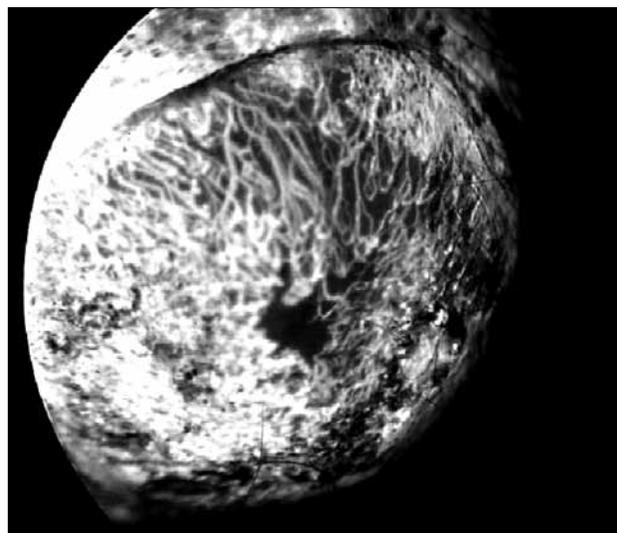
Результаты биомикроскопического исследования и ФАГ показали, что через три недели после химического ожога во всех группах животных новообразованные сосуды формировали многослойное сплетение, расположенное преимущественно в передней трети толщи стромы роговицы (рис. 1 а, б). В контрольной группе такая картина сохранялась в течение всего срока наблюдения за животными.

При гистологическом исследовании сагиттальных срезов роговицы обнаруженные на периферии и в центральных отделах новообразованные сосуды магистрального типа располагались главным образом в поверхностных стромальных слоях роговицы, имели вид тонкостенных сосудистых сплетений, выстланных слоем плоских эндотелиальных клеток и единичными гладкомышечными клетками по периметру базальной мембраны. Их отличала повышенная проницаемость стенки, на что указывало наличие в периваскулярных пространствах лейкоцитов, в том числе эозинофилов. Особенности новообразованных сосудов по сравнению с нормальными – истонченность стенки и гипотонус миоцитов и эндотелиоцитов, ядра которых были уплощены. Базальная мембрана и гладкомышечная оболочка имели неравномерную толщину, особенно в проекции безъядерной части эндотелиальных клеток, что лишь в малой степени отличало сосуды артериолярного типа от веноулярных.

После проведения ФДТ на гистологических препаратах отмечали развитие тромбоза артериолярных и веноулярных магистральных сосудов и частичную или полную облитерацию их просвета. При этом наблюдали отек прилежащей стромы вокруг дилатированных капилляров, признаков экстравазации и видимых изменений окружающей роговичной ткани не наблюдалось. На более поздних сроках наблюдения в поверхностной строме обнаруживалась фибропластическая реакция, вызывавшая уплотнение коллагенового матрикса и спадение новообразованных капилляров (рис. 2 а). Антиангиогенное действие ФДТ проявлялось сразу после воздействия, постепенно нарастая ко второй неделе наблюдения, но уже через 1 мес. диагностировалось уменьшение терапевтического эффекта.



а



б

Рис. 1. Модель неоваскуляризации роговицы кролика через 3 недели после химического ожога 10%-ым раствором NaOH:
а – биомикроскопия;
б – флуоресцентная ангиография переднего отдела глаза

В первые же часы после однократного субконъюнктивального введения авастина наблюдались изменения в виде отека ядер эндотелиоцитов, резкого уменьшения просвета и снижения кровотока в конечных отделах новообразованных сосудов (рис. 2б). На фоне редукции новообразованного сосудистого русла происходил спазм магистральных артериол, нередко сопровождавшийся тромбозом и снижением экстравазации (рис. 2в). Через две недели отмечалась относительная гиперцеллюлярность субэпителиальной стромы. Спустя 1 мес. антиангиогенный эффект несколько снижался, появлялись признаки реваскуляризации стромы.

В III группе после проведения ФДТ с одновременным введением препарата авастин редукция новообразованных сосудов наступала быстрее и сохранялась до конца эксперимента за счет суммирования процессов спазмирования и тромбообразования в магистральных сосудах, а также отека эндотелиоцитов и спадения стенок капиллярного русла (рис. 2г).

По данным ультрамикроскопического исследования, механизм ангиотропного действия комбинированного лечения проявлялся в отеке (рис. 3а) и десквамации эндотелиальной выстилки капилляров (рис. 3б), спадении их стенок, выключении из общего кровотока и последующей редукции. Гемодинамические нарушения в капиллярных звеньях сопровождались спазмом артериол (рис. 3в) и тромбообразованием в венах (рис. 3г).

Новообразованной сосудистой сети в строме роговицы присуща многоуровневая архитектура. Сосуды образуют 3–4-слойное сплетение

в верхней трети толщи стромы. Средний калибр новообразованных сосудов в строме роговицы уменьшался в направлении от поверхностных к глубоким ее слоям. Результаты морфометрического анализа свидетельствовали о том, что спустя 1 мес. в III группе животных после проведения ФДТ в комбинации с субконъюнктивальным введением авастина плотность новообразованных сосудов, начиная с уровня прекапилляров, снижалась по сравнению с плотностью в контрольной группе. Параллельно отмечалось уменьшение калибра магистральных сосудов. Наблюдалось достоверное уменьшение диаметра преимущественно магистральных сосудов по сравнению с сосудами у животных в I группе (ФДТ), а во II группе животных наблюдалось уменьшение прекапилляров, посткапиллярных венул и капилляров. Результаты морфометрического анализа отображены в таблице.

Заключение

Экспериментально установлено, что в I группе животных (ФДТ) развивался тромбоз в магистральных новообразованных сосудах преимущественно венозного отдела, что сопровождалось выраженным отеком стромы роговицы. Во II группе (субконъюнктивальное введение авастина) медикаментозная антиангиогенная терапия приводила к нарушению кровотока, главным образом в микроциркуляторных звеньях новообразованной сосудистой сети, в результате отека и последующей атрофии клеточных элементов стенки капилляров. В случае комбинированной терапии (III группа) отмечали синергизм антиангиогенных процессов, причем без клинически

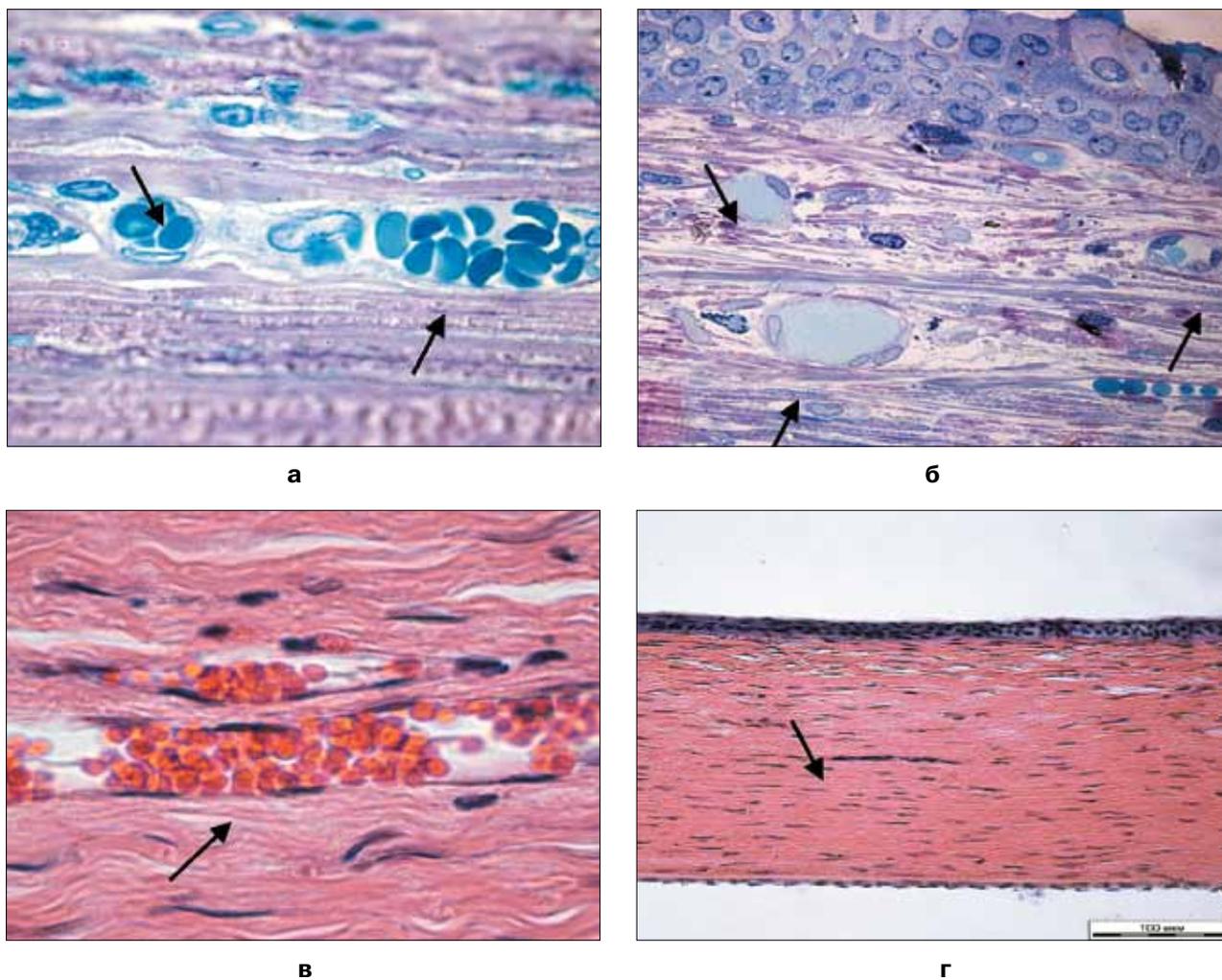


Рис. 2. Светооптическая картина новообразованных сосудов (†) роговицы:
 а – уплотнение коллагенового матрикса и спазм капилляров;
 б – белые тромбы в венах;
 в – красный тромб в магистральной артериоле;
 г – редуцированный капилляр на фоне гиперцеллюлярности и компактизации стромы роговицы
 (а, б – полутонкие срезы, окрашенные полихромным красителем, х 640;
 в, г – парафиновые срезы, окрашенные Г-Э, х 400, х 200)

Таблица

Диаметр звеньев новообразованного сосудистого русла роговицы кролика через 1 мес. эксперимента (p = 0,05)

| Тип сосуда | Диаметр сосудов у кроликов, мкм, по группам | | | |
|------------|---|-----------------|----------------------|------------------|
| | I (ФДТ) | II (Авастин) | III (ФДТ+Авастин) | IV (Контроль) |
| Артериолы | 14,46±1,37 | 20,11±1,17 | 13,11±1,21 | 22,53±1,47 |
| Капилляры | 8,64±0,71 | 6,17±0,84 | 5,01±0,86 | 9,77±0,34 |
| Вены | 18,97±1,69 | 15,04±1,71 | 14,47±1,36 | 18,23±1,91 |

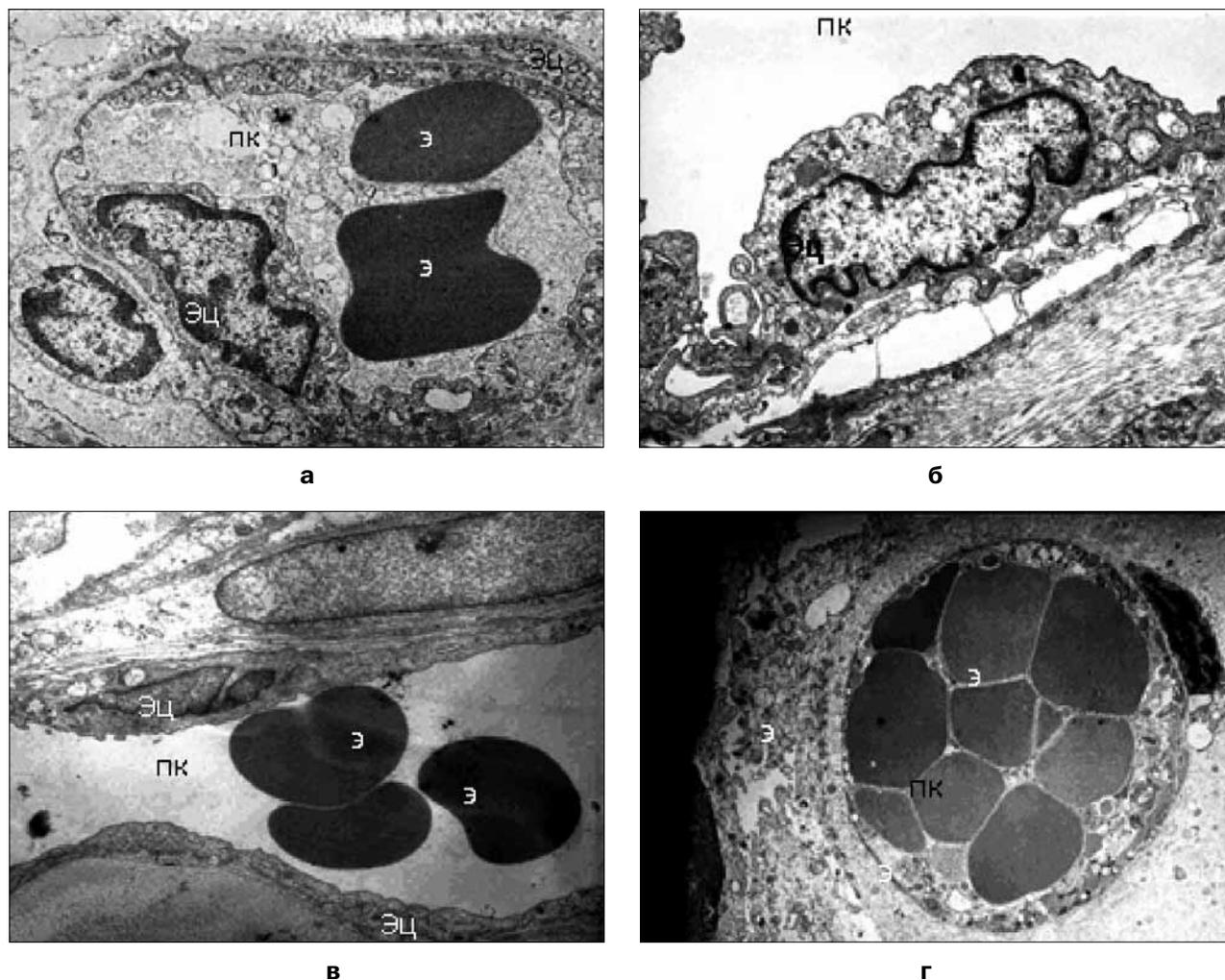


Рис. 3. Ангиотропное действие комбинированной терапии на микроциркуляторное русло новообразованных сосудов роговицы кролика. Электронограммы срезов, контрастированных уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу. Увеличение: а – х 5000, б – х 6300, в – х 2500, г – х 4000.

Примечание:

- а – отек эндотелиоцитов, перекрывающих просвет капилляра;
 - б – десквамация эндотелиоцита в неперфузируемом капилляре;
 - в – спазм и неравномерный диаметр артериолы;
 - г – тромбоз вены
- (Э – эритроцит, Эц – эндотелиоцит, пк – просвет капилляра)

значимого отека роговицы. В контрольной (IV) группе картина неоваскуляризации стромы роговицы не только сохранялась, но и усиливалась к концу срока наблюдения.

По результатам экспериментально-морфологического исследования можно сделать вывод, что ФДТ с фотосенсибилизатором фотосенс в комбинации с анти-VEGF препаратом авастин приводит практически к полной непроходимости всех отделов новообразованного сосудистого русла роговицы. Причем данный эффект регистриру-

ется в короткий промежуток времени от начала лечения и сохраняется на протяжении всего эксперимента в отличие от лечения, примененного в I и II группах. Возможно проведение повторных курсов комбинированного лечения в случае сохранения кровотока в крупных магистральных сосудах. Отсутствие побочных воздействий на окружающие ткани и восстановление оптических свойств роговицы после проведенного лечения предполагают перспективность внедрения предложенного метода в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prokofyeva E., Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: A literature review // Ophthalmic Res. – 2012. – Vol. 47. – P. 171-188.
2. Tombren-Tink J., Barnstable C.J. Ocular Angiogenesis: Diseases, mechanisms, and therapeutics. – Humana press. – 2006. – 412 p.

Results of combined ANTIANGIOGENIC ACTIVITY ON CORNEAL NEOVASCULARIZATION. EXPERIMENTAL AND MORPHOLOGICAL STUDY

V.R. Mamikpnyan, T.M. Voevodina, A.A. Fyodorov, M.V. Budzinskaya, M.L. Balayan
Research institute of eye diseases of RAMS, Moscow

Results of comparative experimental and morphological study of activity on corneal neovascularization in rabbit's eye of photodynamic therapy with Phototsense and antiangiogenic therapy with Avastin (bevacizumab) alone, and in its combination are represented. The treatment was performed in regimens: 1) photodynamic therapy with Phototsense (single intravenous injection in dose of 0.3 mg/kg 72 h prior to laser irradiation, power density of irradiation 500 mW/cm², wavelength 675 nm); 2) drug antiangiogenic therapy with Avastin (single subconjunctival introduction at dose of 1.25 mg); 3) photodynamic therapy with Phototsense (in described regimen) in combination with subconjunctival introduction of Avastin at dose of 1.25 mg immediately prior to irradiation.

Combined photodynamic therapy with antiangiogenic therapy allows to obtain almost complete occlusion in all regions of corneal neovascular bed with shorter time interval comparing with those for monoregimens. In case of blood flow retention in great vessels courses of combined modality treatment may be repeated. The absence of side-effects on surrounding tissues and the recovery of optical characteristics of cornea may allow to use this upcoming method in clinical practice.

Keywords: photodynamic therapy, Phototsense, corneal neovascularization, Avastin (bevacizumab).

Контакты: Будзинская М.В. E-mail: m_budzinskaya@mail.ru

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

В.Н. Капинус, М.А. Каплан, И.С. Спиченкова, А.М. Шубина, Е.В. Ярославцева-Исаева
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ, г. Обнинск

Резюме

Приведены результаты лечения больных раком кожи методом фотодинамической терапии (ФДТ). Пролечены 283 больных базальноклеточным раком кожи (БКРК), а также 51 пациент с плоскоклеточным раком кожи (ПКРК). Для проведения ФДТ использовали фотосенсибилизатор фотолон в дозе 1,1–1,6 мг/кг массы тела. К опухолям подводилась световая энергия в дозе от 100 до 600 Дж/см² с одного или нескольких полей, в зависимости от характера и размера опухолевого образования. После проведения ФДТ первичного БКРК полная регрессия опухолевых очагов была зарегистрирована в 96,8% случаев, частичная регрессия – в 3,2%. После проведения ФДТ рецидивных опухолей полная регрессия была зарегистрирована в 76,4% наблюдений, частичная регрессия – в 23,6%. После проведения ФДТ у больных первичным ПКРК полная регрессия опухолевых очагов достигнута у 91,7% пациентов и частичная регрессия – у 8,3%. При лечении рецидивных опухолей ПКРК только в 59,3% случаев отмечена полная регрессия, частичная – в 33,3%, отсутствие эффекта – в 7,4%. При сроке наблюдения от 6 мес. до 5 лет рецидивы ПКРК были диагностированы у 31,2% пациентов.

Полученные результаты говорят о том, что применение разработанной методики ФДТ позволяет провести эффективное лечение базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи в случае неблагоприятной локализации новообразования или при ограниченности возможности применения хирургического и/или лучевого лечения. Эффективность лечения зависит от стадии заболевания, клинико-морфологических особенностей опухоли и предшествующего вида лечения.

Ключевые слова: фотосенсибилизатор фотолон, базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, фотодинамическая терапия.

Введение

Эпителиальные злокачественные новообразования кожи, к которым относятся базальноклеточный и плоскоклеточный рак, занимают 2-е место в РФ по частоте выявления у женщин и 4-е место у мужчин, составляя соответственно 13,6 и 9,6% от общего числа онкологических больных [1]. В настоящее время сохраняется не только высокая заболеваемость злокачественными опухолями кожи, но и тенденция к постоянному ее росту. В 1999 г. распространенность эпителиальных злокачественных новообразований кожи в России составляла 198 случаев на 100 тыс. населения, а в 2009 г. – уже 236,4 на 100 тыс. [1]. Прирост заболеваемости с 2003 по 2008 гг. составил 12,2% у мужчин и 12,9% у женщин [2].

Наиболее распространенной злокачественной эпителиальной опухолью кожи является базальноклеточный рак кожи (БКРК), доля которого в общей структуре злокачественных новообразований кожи составляет от 75,0 до 96,8% и продолжает постоянно увеличиваться [3–7]. БКРК характеризуется редким метастазированием, но частым рецидивированием.

Плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) в литературе называют спиноцеллюлярный рак, спинолиому или плоскоклеточную эпителиому. ПКРК в классификации ВОЗ определяется как злокачественная инвазивная опухоль с наличием плоскоклеточной дифференцировки. Развивается ПКРК на любом участке кожи, но чаще локализуется в области лица, кистей рук. На его долю приходится до 20% всех злокачественных ново-

образований кожи. ПКРК характеризуется прогрессирующим течением с прорастанием в подлежащие ткани, частым метастазированием в регионарные лимфоколлекторы (особенно при расположении на губе, в височной области, области ушной раковины, а также при достижении диаметра опухоли более 2,0 см и глубокой инвазии образования).

Стандартные методы лечения рака кожи представлены лучевой терапией, хирургическим удалением, включающим криодеструкцию и лазерную хирургию, химио- и иммунотерапию, а также комбинацией этих методов [6, 8].

По данным разных авторов, после хирургического лечения БКРК рецидив опухоли отмечается в 1–10% случаев при расположении первичного очага на шее, туловище или конечностях, а при локализации опухоли на голове частота рецидивов составляет от 8,4 до 42,9%. Стоит отметить, что частота развития рецидивов напрямую зависит от исходных размеров опухолевого очага [9–11].

Хирургическое удаление опухоли является наиболее применяемым методом лечения плоскоклеточного рака кожи [12, 13]. Так, при стадии заболевания T₁N₀M₀ хирургический метод применяется в 16,4% случаев, при T₂N₀M₀ – в 26,5%, при T₃N₀M₀ – в 41,8%, при T₄N₀M₀ – в 15,1%. Практически 100%-я эффективность отмечается после иссечения опухоли небольших (до 2,0 см) размеров, то есть в случае T₁N₀M₀. Частота рецидивов после хирургического лечения более обширных новообразований (T₂-T₃N₀M₀) также достаточно велика и может достигать 13,8%. Показатели

пятилетней выживаемости составляют при $T_1N_0M_0$ – 86,1%, при $T_2N_0M_0$ – 81,9%. Неудовлетворительными остаются показатели пятилетней выживаемости при T_3 и T_4 , которые составляют 48,1 и 23,1% соответственно [12–15].

Лучевая терапия, как и хирургическое лечение, является радикальным методом лечения рака кожи. При лечении первичного БКРК лучевая терапия сопровождается развитием рецидивов в 1,2–6,9% случаев, а при лечении поверхностно-стекающей формы рака кожи может достигать 25%. По данным других авторов, при использовании близкофокусной рентгенотерапии первичного базальноклеточного рака кожи рецидивирование отмечается в 1,6–18% случаев. Лечение рецидивных опухолей сопровождается еще более высоким процентом повторного рецидивирования – от 14 до 48% [9, 16].

Литературные источники относят ПКРК к категории опухолей с относительно высокой чувствительностью к лучевому лечению [14, 17], которое широко применяется как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими видами лечения [8, 17, 18]. После радикального лучевого лечения ПКРК стадии T_1 – T_2 показатели пятилетней выживаемости могут достигать 97%. Лучевая терапия при стадиях T_3 и T_4 чаще используется в качестве пред- и послеоперационного лечения [14, 15, 17, 19], однако в этом случае у 21,4% больных в течение первого года наблюдения развиваются рецидивные опухоли, резистентные к повторным курсам лучевой терапии.

После лучевой терапии и после хирургического иссечения могут развиваться необратимые изменения подлежащих и окружающих тканей (например, лучевые периоститы и перихондриты костей черепа, носа, хрящей ушной раковины) или неудовлетворительные в косметическом отношении рубцовые деформации. Таким образом, лечение эпителиальных злокачественных новообразований сопряжено с определенными трудностями и не всегда успешно. Кроме того, остается неразрешенной проблема лечения множественных поражений, рецидивных и радиорезистентных форм базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, новообразований, локализованных в анатомически сложных областях. В этом случае сложно формировать поля облучения и равномерно распределять дозовую нагрузку на ткани и/или проводить хирургическое лечение из-за риска возникновения косметических изменений подлежащих и окружающих тканей.

Применение метода фотодинамической терапии (ФДТ), основанного на селективном разрушении злокачественных новообразований, благодаря избирательному накоплению фотосенсибилизатора (ФС) и локальному воздействию лазерного облучения определенной длины волны, расширило возможности лечения базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи.

За последнее время в зарубежной и отечественной литературе появились многочисленные публикации, в которых приводятся результаты успешного использования фотодинамической терапии при лечении рака кожи с производными аминолевулиновой кислоты [20–23], производными фталоцианинов (препарат фотосенс) [24, 25], производным гематопорфирина (препарат фотогем) [26–28] и производными хлорина e_6 (препараты радахлорин, фотодитазин, фотолон) [25, 29–32]. Клиническое применение ФДТ существенно расширилось благодаря несомненным достоинствам метода: малой инвазивности, избирательности поражения, возможности многократного применения, а также отсутствию токсических и иммунодепрессивных реакций.

Цель исследования – оценка эффективности ФДТ с фотосенсибилизатором фотолон у больных базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи.

Материалы и методы

В отделе лазерной и фотодинамической терапии ФГБУ МРНЦ методика ФДТ с фотосенсибилизатором фотолон была применена у 334 пациентов в возрасте от 30 до 88 лет. Из них 170 (50,9%) – мужчины и 164 (49,1%) – женщины. У 283 пациентов был диагностирован БКРК, у 51 – ПКРК.

У 156 из 283 пациентов с БКРК диагноз был поставлен впервые. Другие 127 больных поступили на лечение с диагнозом рецидив БКРК: у 39 из них рецидив был зарегистрирован после лучевой терапии, у 13 – после хирургического лечения, у 21 – после крио-, электро- и лазерной деструкции, у 16 – после фотодинамической терапии, у 36 – после применения комбинированного лечения.

Все диагнозы имели морфологическую верификацию. По распространенности первичные новообразования были в стадии $T_{1-4}N_0M_0$: из них распространенность первичной опухоли соответствовала T_1 – у 58 (37,2%), T_2 – у 82 (52,6%), T_{3-4} – у 16 (10,2%) человек. Распространенность опухоли у больных с рецидивными новообразованиями была следующей: до 2,0 см у 32 (25,2%) больных, от 2,0 до 5,0 см – у 74 (58,3%) пациентов, от 5,0 до 10,0 см – у 13 (10,2%) человек и более 10,0 см – у 8 (6,3%).

Кроме того, ФДТ была проведена 51 больному с ПКРК. У 24 (47,1%) пациентов ПКРК был диагностирован впервые, у 27 (52,9%) пациентов имели место неполная регрессия опухоли в виде продолженного роста или рецидив после лучевой терапии, хирургического лечения, криодеструкции, комбинированного лечения. У больных с впервые установленным диагнозом распределение по стадиям было следующим: T_1 – у 7 (29,2%), T_2 – у 16 (66,7%), T_3 – у 1 (4,2%) человека, а у пациентов с рецидивами ПКРК размеры новообразований были от 2,0 до 5,0 см – у 40,7%, 5,0 см и более – у 59,3%.

В подавляющем числе случаев опухоли имели «неудобную» локализацию (параорбитальная область, область носа и носогубных складок, кожа заушной области, кожа ушных раковин и наружного слухового прохода), что традиционно представляет трудности для хирургического и/или лучевого лечения.

Для проведения ФДТ использовали фотосенсибилизатор фотолон (АО «Белмедпрепараты», регистрационное удостоверение МЗ РФ П№015948/01 от 02.12.2009) в дозе 1,1–1,6 мг/кг массы тела. К опухолям подводили световую энергию в дозе от 100 до 600 Дж/см² в течение одного сеанса облучения с одного или нескольких полей. Низкие дозы лазерного света (100–200 Дж/см²) были использованы у пациентов с поверхностно-стелющимися новообразованиями, а более высокие (300–600 Дж/см²) – у пациентов с экзофитными формами опухолей, при выраженной инфильтрации подлежащих тканей и при лечении рецидивов.

Результаты и обсуждение

После проведения ФДТ первичного БКРК полная регрессия опухолевых очагов была зарегистрирована у 151 из 156 больных (96,8%), частичная регрессия – у 5 (3,2%) пациентов, отсутствие эффекта отмечено не было. Проведение ФДТ начальных стадий (T₁₋₂N₀M₀) базальноклеточного рака кожи только в 3,4–4,9% случаев сопровождалось развитием рецидивов заболевания. После ФДТ распространенных форм (T₃₋₄N₀M₀) БКРК у 37,7% пациентов развились рецидивы заболевания, которые, как правило, были краевые и небольших размеров (до 2,0 см). Проведение последующих процедур ФДТ в таких ситуациях позволило достичь полной излеченности или стабилизации процесса. Клинический пример,

демонстрирующий результаты лечения первичного БКРК методом ФДТ, представлен на рис. 1.

В группе пациентов с рецидивным БКРК полная регрессия получена в 76,4% наблюдений, частичная регрессия – в 23,6%. При сроке наблюдения от 6 мес. до 5 лет, рецидива не было у 87 (68,5%) пациентов, повторные рецидивы заболевания диагностированы у 40 (31,5%) из 127 больных. Проведение ФДТ рецидивных новообразований небольших размеров (до 2,0 см) только в 9,4% случаев сопровождалось развитием повторных рецидивов заболевания, а если лечение проводилось пациентам с обширными образованиями, процент повторных рецидивов возрастал от 29,7% (при лечении образований от 2,0 до 5,0 см) до 71,4% (при лечении образований более 5,0 см).

Результаты лечения рецидивов БКРК методом ФДТ показали, что наиболее низкий процент повторных рецидивов был у больных, которым ранее проводилось лучевое лечение или фотодинамическая терапия (20,5 и 25,0% соответственно). После крио-, электро-, лазерной коагуляции и хирургического лечения процент повторных рецидивов был 28,6–30,8%, а после предшествующего комбинированного лечения в 47,2% случаев диагностировались повторные рецидивы.

Повторные рецидивы чаще регистрировались у пациентов при наблюдении от 3 до 12 мес. (у 24 из 40 человек), средняя продолжительность безрецидивного периода составила 11,0±1,5 мес. Проведение последующих процедур ФДТ, хирургического лечения или лучевой терапии позволило достичь полной регрессии у 47,5% (19 больных) из 40 человек, стабилизации процесса у 16 (40,0%) пациентов, у 5 (12,5%) больных отмечалось дальнейшее прогрессирование заболе-



а



б

Рис. 1. Пациентка с БКРК параорбитальной области в стадии T₂N₀M₀:
а – до ФДТ;
б – полная регрессия опухоли через 24 мес. после ФДТ



а



б

Рис. 2. Пациентка с рецидивом после лучевой терапии БКРК параорбитальной области:

а - до ФДТ;

б - полная регрессия опухоли через 12 мес. после ФДТ

вания. На рис. 2 представлен клинический пример с результатами лечения рецидива БКРК.

После проведения ФДТ у больных первичным ПКРК полная регрессия опухолевых очагов была зарегистрирована у 22 (91,7%) из 24 больных, частичная регрессия - у 2 (8,3%) пациентов.

При лечении рецидивов ПКРК только в 59,3% случаев (у 16 из 27 пациентов) была получена пол-

ная регрессия заболевания, частичная - в 33,3% (у 9 из 27 больных), отсутствие эффекта наблюдалось в 7,4% случаев (у 2 из 27 человек). Клинический пример, показывающий эффективность лечения рецидива ПКРК, представлен на рис. 3.

При сроке наблюдения от 6 мес. до 5 лет рецидивы ПКРК были диагностированы у 16 (31,2%) из 51 пациента. Большая часть рецидивов (13 слу-



а



б

Рис. 3. Пациент с рецидивом ПКРК после лучевой терапии:

а - до ФДТ;

б - полная регрессия опухоли через 8 лет после ФДТ

чаев) отмечалась у больных, которым проводилась ФДТ по поводу рецидива заболевания и, как правило, неоднократного. Кроме того, у этих пациентов в анамнезе имелись тяжелые сопутствующие заболевания, такие как хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, распространенный псориаз, сахарный диабет в стадии декомпенсации. Проведение последующих процедур ФДТ в некоторых ситуациях позволило достичь стабилизации процесса и улучшения качества жизни.

Следует отметить, что технически процедура ФДТ достаточно проста, не требует анестезии, может проводиться пожилым и соматически ослабленным пациентам. Лечение непродолжительное: сеанс ФДТ длится около 2 ч, в стационаре больные находятся 7–10 дней, соблюдая непродолжительный (в течение 2–3 сут.) световой режим. При фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотолон не было отмечено значимых изменений в гемограммах и в биохимическом составе крови, а регистрируемые колебания некоторых показателей находились в пределах физиологических норм, не отражались на общем состоянии организма и не требовали медикаментозной терапии. Этот факт харак-

теризует фотодинамическую терапию как нетоксичный метод, который можно применять неоднократно и с незначительными интервалами между курсами.

Заключение

Применение ФДТ позволяет провести эффективное лечение базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, а при ряде локализаций, в том числе, и с сохранением органа. Результаты лечения зависят от стадии заболевания, клинико-морфологических особенностей процесса и предшествующего вида лечения.

Фотодинамическая терапия расширила возможности оказания паллиативной медицинской помощи больным с рецидивирующим течением базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, особенно при неблагоприятной локализации новообразования в том случае, если возможности хирургического и/или лучевого лечения ограничены или исчерпаны. ФДТ может применяться многократно без рисков развития местных и системных осложнений и поэтому является альтернативным, а в некоторых ситуациях и единственным методом лечения больных с неблагоприятным (часторецидивирующим) течением заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития РФ», 2011. – 260 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, № 2. – Приложение 1. – 160 с.
3. Вавилов А.М. Опухоли кожи // Российский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 3–4. – С. 1–8.
4. Акимов В.А. Пролиферативные заболевания кожи. – М., 1998. – С. 30–33.
5. Кудрина М.И. Рак кожи и предраковые дерматозы // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 1999. – № 6. – С. 12–24.
6. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. – М.: Медицина, 2003. – 136 с.
7. Christenson L.J. et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years // JAMA. – 2005. – Vol. 294, №6. – P. 681–690.
8. Шенталь В. В., Пустынский И. Н., Малаев С. Г. Рак кожи // Мед. помощь. – 2000. – № 4. – С. 6–10.
9. Ежова М.Н. Современные методы терапии различных форм базальноклеточного рака кожи // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 1998. – № 2. – С. 8–12.
10. Овчинников Д.В. и др. Хирургическое и комбинированное лечение больных с местно-распространенными первичными и рецидивными злокачественными опухолями кожи и мягких тканей головы // Российский онкологический журнал. – 2002. – № 2. – С. 14–17.
11. Lane J.E., Kent D.E. Surgical margins in the treatment of nonmelanoma skin cancer and mohs micrographic surgery // Curr. Surg. – 2005. – Vol. 62, № 5. – P. 518–526.
12. Анищенко И.С. Варианты хирургического лечения рака кожи конечностей. Новые технологии в медицине – Трехгорный, 1996. – С. 55–57.
13. Minton T.J. Contemporaty Mohs surgery applications // Curr. Opin. Otolaryngol Head Neck Surg. – 2008. – No 4. – P. 376–380.
14. Дарьялова С.Л., Чиссов В.И. Диагностика и лечение злокачественных опухолей. – М.: Медицина, 1993. – 255 с.
15. Veness M., Richards S. Role of modern radiotherapy in treating skin cancer // Australas. J. Dermatol. – 2003. – № 44. – P. 159–166.
16. Скоропад Ю. Д. Частота рецидивов рака кожи после лучевой терапии // Мед. радиология. – 1980. – № 8. – С. 75–78.
17. Кнышевская А.Г., Иваницкая В.И., Шантарь В.И. Лучевое лечение рака кожи – Киев, 1985. – 137 с.
18. Голдобенко Г.В., Глеков И.В. Применение нетрадиционных схем фракционирования при лучевой терапии злокачественных опухолей // Детская онкология. – 1995. – № 3. – С. 38–42.
19. Morrison W.H., Garden A.S., Ang K.K. Radiation therapy for nonmelanoma skin carcinomas // Clin Plast Surg. – 1997. – № 24 (4). – P. 719–729.
20. Langmack K., Mehta R., Twyman P., Norris P. Topical photodynamic therapy at low fluence rates-theory and practice // Photochem Photobiol B. – 2001. – № 60(1). – P. 37–43.
21. Wang I., Bendsoe N., Klinteberg C.A., Enejder A.M. et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial // Br. J. Dermatol. – 2001. – № 144(4). – P. 832–840.
22. Foley P. Clinical efficacy of methyl aminolevulinic acid (Metvix) photodynamic therapy // J. Dermatology Treat. – 2003. – Vol. 14, Suppl. 3. – P. 15–22.
23. Allan E., Pye D.A., Levine E.L., Moore J.V. Non-invasive pulsed ultrasound quantification of the resolution of basal cell carcinomas after photodynamic therapy // Lasers Med Sci. – 2002. – № 17(4). – P. 230–237.
24. Чиссов В. И., Соколов В.В., Филоненко Е.Ф. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей. Краткий очерк развития и клинического применения в России // Рос. хим. журн. – 1998. – № 5 (XLII). – С. 5.
25. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинами-

- ческая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – №1. – С. 3-7.
26. Dahl T.A., Valgus-Aguilera O., Midden W.R., Neckers D. Partition of Rose Bengal anion from aqueous medium into aliphilic environment in the cell envelope of *Salmonella typhimurium*: Implications for cell-type targeting in photodynamic therapy // Photochem. Photobiol. – 1989. – № 4(2). – P. 171–184.
27. Souza C.S. et al. Optimized photodynamic therapy with systemic photosensitizer following debulking technique for nonmelanoma skin cancers // Dermatol. Surg. – 2007. – Vol. 33, № 2. – P. 194–198.
28. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с применением фотогема // Клинич. дерматология и венерология. – 2008. – № 6. – С. 28–33.
29. Волгин В.Н. и др. Использование фотодинамической терапии при лечении базальноклеточного рака кожи ушной раковины // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2005. – № 3. – С. 15–20.
30. Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Васильев Д.В., Стуков А.Н. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Рос. биотерапевтический журнал. – 2003. – № 2 (4). – С. 67–71.
31. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом "Фотолон": опыт применения и оптимизация параметров // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 4–10.
32. Каплан М.А., Капинус В.Н., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия: развитие метода и применение в клинической практике ФГБУ МРНЦ МЗ РФ // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – №1. – С. 8–14.

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR EPITHELIAL MALIGNANT NEOPLASMS OF SKIN

V.N. Kapinus, M.A.Kaplan, I.S. Spichenkova, A.M. Shubina, E.V. Yaroslavtseva-Isaeva
Medical radiological research center, Obninsk

The results of photodynamic therapy (PDT) in patients with skin cancer are represented. The treatment was performed in 283 patients with basal cell skin cancer (BCSC) and also in 51 patients with squamous cell skin cancer (SCSC). For PDT the photosensitizer Photolon at dose of 1.1–1.6 mg/kg body weight was used. The light irradiation dose delivered to tumor was from 100 to 600 J/cm² by one or several fields according to type and size of tumor lesion. After PDT for BCSC the complete regression of tumor lesions was in 96.8% of cases, partial regression – in 3.2%. For PDT of recurrent tumors the complete regression was observed in 76.4% of cases, partial regression – in 23.6%. After PDT in patients with primary SCSC the complete regression was achieved in 91.7% of patients and partial regression – in 8.3%. For treatment of recurrent SCCS the complete regression was observed only in 59.3% of cases, partial – in 33.3%, no response – in 7.4%. For follow-up period from 6 months to 5 years recurrent SCSC was diagnosed in 31.2% of patients. The results shows that the application of PDT allows to perform effective treatment of basal and squamous cell skin cancer for unfavorable localization of tumor and in case of limitations for surgical treatment and/or radiotherapy and the efficacy of treatment depends on stage of disease. clinical and morphological pattern of process and previous treatment modality.

Keywords: photosensitizer Photolon, basal cell skin cancer, squamous cell skin cancer, photodynamic therapy.

Контакты: Капинус В.Н., e-mail: kapinus70@mail.ru

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ЛОР-ОРГАНОВ

В.Н. Волгин¹, Е.Ф. Странадко², Р.В. Кагоянц³, М.А. Кабанова⁴

¹ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко», г. Москва

²ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России», г. Москва

³ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
г. Ставрополь

⁴ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии
Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва

Резюме

Приведены результаты лечения методом фотодинамической терапии 96 пациентов с первичным и рецидивным базальноклеточным раком кожи ЛОР-органов. Для проведения фотодинамической терапии применяли фотосенсибилизатор отечественного производства – фотодитазин – в дозе 0,6–1,4 мг/кг. Параметры облучения подбирались с учетом формы и распространенности опухолевого процесса и составляли: выходная мощность – 0,1–3,0 Вт, плотность мощности – 0,1–1,3 Вт/см², доза света – 100–400 Дж/см². Исследования показали высокую эффективность лечения первичного и рецидивного базальноклеточного рака кожи носа, ушной раковины и наружного слухового прохода – от 87,5 до 94,7% случаев полной регрессии. В статье приведены примеры, иллюстрирующие эффективность предложенной методики. Высокая эффективность и хорошие косметические результаты позволили сделать вывод о перспективности применения фотодинамической терапии в лечении базальноклеточного рака кожи ЛОР-органов.

Ключевые слова: фотодитазин, базальноклеточный рак, ЛОР-органы, фотодинамическая терапия, эффективность.

Введение

В последнее десятилетие во всём мире отмечается неуклонный рост заболеваемости раком кожи. Ежегодный прирост пациентов составляет от 3% до 10%, из них в 89% случаев поражается кожа головы и шеи. Среди заболеваний кожи ЛОР-органов чаще поражается кожа носа (30%) и ушной раковины (14%). Среди злокачественных новообразований кожи большая доля приходится на базальноклеточный рак кожи (БКРК), в общей структуре злокачественных опухолей кожи он составляет от 75% до 90% [2–6]. Поражение кожи ЛОР-органов опухолевым процессом имеет свои особенности: патологические ткани тесно прилегают к жизненно важным органам, даже относительно небольшие по размерам опухоли способны вызывать деструкцию хряща, поражение полости носа и органа слуха, в связи с чем лечение их является чрезвычайно сложным [1]. Проблема лечения БКРК ЛОР-органов крайне актуальна в связи с высоким уровнем заболеваемости и не вполне удовлетворительными результатами существующих методов лечения.

Для лечения БКРК ЛОР-органов применяются различные методы: хирургический, лучевой, химиотерапевтический, криодеструкция, диатермокоагуляция и др. У каждого из них наряду с положительными сторонами имеются существенные недостатки: результаты лечения не всегда оказываются достаточно эффективными и органосохраняющими, множество побочных эффектов, ограничения при необходимости повторного лечения.

В последнее время накоплен опыт лечения БКРК ЛОР-органов методом фотодинамической терапии (ФДТ) [3–4, 7]. ФДТ является консервативным методом и основана на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в опухолевой ткани. Под действием света с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, в присутствии кислорода возникает фотохимическая реакция, приводящая к избирательной гибели злокачественных клеток опухоли. Патологическая ткань резорбируется, замещается соединительной тканью, образуется нежный рубец. Красный свет, используемый при ФДТ, лежит в области максимума светопропускания биотканей, что соответствует длине волн 600–800 нм. В этот же интервал попадает и полоса поглощения используемых фотосенсибилизаторов. Красный свет практически полностью поглощается фотосенсибилизатором, возбуждает фотохимическую реакцию в коже на глубине до 1,0 см, что обуславливает эффективность метода ФДТ при лечении опухолей толщиной до 1 см при применении стандартных методик. При более массивных опухолях используется внутритканевое подведение световой энергии и другие варианты ФДТ. В обоих случаях фотодинамическое повреждение эффективно разрушает опухоль, максимально сохраняя окружающие здоровые ткани. По данным большинства исследователей, градиент накопления фотосенсибилизаторов между здоровой и патологической тканями может составлять от 1:2 до 1:15 в зависимости от типа фотосенсибилизатора и гистологической структуры опухоли.

ФДТ относится к органосохраняющим методам лечения, обладает высокой селективностью лечебного действия. Преимуществом ФДТ по сравнению с другими методами лечения БКРК ЛОР-органов является возможность многократного повторения процедуры в случае большого диаметра опухоли без риска осложнений. Эффективность ФДТ БКРК, в том числе и БКРК ЛОР-органов, по данным ряда авторов, достигает 90–100%. Следует отметить, что при сравнении результатов лечения БКРК методом ФДТ и хирургическим методом косметический результат выше у пациентов, получавших ФДТ [3, 5–9].

Материалы и методы

В главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н. Бурденко лечение БКРК ЛОР-органов с применением метода ФДТ проведено 96 пациентам в возрасте от 43 до 92 лет (средний возраст – 71 год), из них было 73 мужчины и 23 женщины. Пациентов с первичным БКРК ЛОР-органов было 60 человек (62,5%), с рецидивным – 36 человек (37,5%).

При лечении методом ФДТ пациентов информировали об особенностях данного метода, возможных осложнениях. Это было связано с необходимостью соблюдения пациентом ограниченного светового режима, длительность которого зависит от вводимого препарата. После установления показаний и подтверждения отсутствия противопоказаний для лечения методом ФДТ с каждым больным (а при необходимости и с его родственниками) проводили беседу. Больному разъяснялась сущность предлагаемого лечения, методика проведения, возможные исходы и осложнения, его обязательно предупреждали о возможном появлении отека прилежащих к опухоли зон в первые дни после лечения. Каждый пациент давал письменное согласие на проведение лечения.

Для лечения больных методом ФДТ применялись отечественные лазерные полупроводниковые уста-

новки: «Кристалл» (длина волны 662 нм, мощность до 2 Вт), «Аткус-2» (длина волны 662 нм, мощность до 3 Вт), «Латус» (длина волны 662 нм, мощность до 3 Вт). Измерение мощности светового потока на конце световода проводилось с помощью интегрального измерителя мощности лазерного излучения ИИМ-1П (Россия).

При проведении сеанса ФДТ применяли следующие параметры лазерного воздействия: минимальная выходная мощность составляла 0,1 Вт, максимальная – 3,0 Вт, средняя – 1,2 Вт. Минимальная плотность мощности составляла 0,1 Вт/см², максимальная – 1,3 Вт/см², средняя – 0,35 Вт/см². Минимальная световая доза составляла 100 Дж/см², максимальная – 400 Дж/см², средняя – 200 Дж/см². Подведение максимальной световой дозы производили при рецидивах рака и распространенных опухолях.

В работе использовали фотосенсибилизатор фотодитазин (Россия, регистрационный номер ЛС-001246 от 10.02.2006). Препарат вводили внутривенно в дозах 0,6–1,4 мг/кг массы тела пациента. Химическое название фотодитазина – N-диметилглюкаминовая соль хлорина е₆. Препарат представляет собой раствор темно-зеленого цвета с желтоватым оттенком. Это фотосенсибилизатор второго поколения, который используют также для флюоресцентной диагностики (ФД). Обладает высокой фототоксичностью по отношению к различным видам опухолевых тканей. Быстро (в течение 24–28 ч) выводится из организма. Обладает высокой тропностью, определяемой отношением концентраций препарата в опухоли к концентрации в нормальной ткани (до 15:1). Указанные особенности препарата практически исключают повреждающее действие на здоровые органы и ткани.

Результаты и обсуждение

Результаты, оцененные через 2 мес. после проведения ФДТ, в зависимости от локализации опухоли, приведены в табл. 1.

Таблица 1
 Эффективность ФДТ больных базальноклеточным раком кожи ЛОР-органов

| Характер и локализация опухоли | Число больных | Результаты ФДТ через 2 мес., чел. | |
|--|---------------|-----------------------------------|-----------|
| | | ПР | ЧР |
| Первичный БКРК, в том числе: | 60 | 56 (93,3%) | 4 (6,7%) |
| – носа | 38 | 36 (94,7%) | 2 (5,3%) |
| – ушной раковины и наружного слухового прохода | 22 | 20 (90,9%) | 2 (9,1%) |
| Рецидивный БКРК, в том числе: | 36 | 33 (91,7%) | 3 (8,3%) |
| – носа | 28 | 26 (92,9%) | 2 (7,1%) |
| – ушной раковины и наружного слухового прохода | 8 | 7 (87,5%) | 1 (12,5%) |
| Всего | 96 | 89 | 7 |

ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия

При анализе эффективности лечения больных БКРК ЛОР-органов методом ФДТ в зависимости от локализации было показано, что при лечении БКРК носа эффективность ФДТ несколько выше, чем при лечении БКРК ушной раковины и наружного слухового прохода, число полных регрессий опухоли составило: при

первичном БКРК – 94,7% и 90,9% соответственно, при рецидивном – 92,9% и 87,5% соответственно. Разница статистически недостоверна.

Данные по частоте рецидивов БКРК ЛОР-органов в сроки наблюдения от 6 мес. до 3 лет после ФДТ в зависимости от локализации опухоли приведены в табл. 2.

Таблица 2

Частота рецидивов БКРК ЛОР-органов при сроке наблюдения от 6 мес. до 3 лет после ФДТ в зависимости от локализации опухоли

| Характер и локализация опухоли | Число больных | Отдалённые результаты ФДТ, чел. | |
|--|---------------|---------------------------------|-----------|
| | | без рецидива | рецидив |
| Первичный БКРК, в том числе: | 56 | 52 (92,9%) | 4 (7,1%) |
| – носа | 36 | 32 (88,9%) | 4 (11,1%) |
| – ушной раковины и наружного слухового прохода | 20 | 20 (100%) | - |
| Рецидивный БКРК, в том числе: | 33 | 28 (84,8%) | 5 (15,2%) |
| – носа | 26 | 23 (88,5%) | 3 (11,5%) |
| – ушной раковины и наружного слухового прохода | 7 | 5 (71,4%) | 2 (28,6%) |
| Всего | 89 | 80 | 9 |

При анализе отдалённых результатов ФДТ, в зависимости от локализации БКРК ЛОР-органов, установлено, что при первичном БКРК ушной раковины и наружного слухового прохода эффективность ФДТ несколько выше, чем при лечении БКРК носа (наблюдались без рецидива – 100% и 88,9% соответственно), а при лечении рецидивного БКРК ушной раковины и наружного слухового прохода эффективность ФДТ ниже, чем при лечении БКРК носа (71,4% и 88,5% соответственно). Разница статистически недостоверна.

Полученные результаты проиллюстрированы несколькими примерами (рис. 1–4).

На рис. 1 и 2 представлены фотографии двух больных БКРК с поражением носа до лечения и после лече-

ния методом ФДТ. У первого пациента (рис. 1) через 2 мес. после проведения лечения получена полная регрессия опухоли с образованием нежного рубца и хорошими косметическими результатами. У другого пациента (рис. 2) через 2 мес. после лечения также достигнута полная регрессия опухоли и эпителизация дефекта, на месте опухоли образовался гладкий белесоватый рубчик.

Результаты лечения больных БКРК ушной раковины методом ФДТ представлены на рис. 3 и 4. У одного пациента с БКРК правой ушной раковины (рис. 3) была достигнута полная регрессия опухоли с краевым дефектом ушной раковины, обусловленным глубиной инвазии опухолевого процесса.



а



б

Рис. 1. Пациент с обширным БКРК правого ската носа с переходом на нижнее веко и правую щеку:

а – до лечения;

б – полная регрессия опухоли через 2 мес. после ФДТ (фотодитазин 1,0 мг/кг, лекарственно-световой интервал 2 ч)

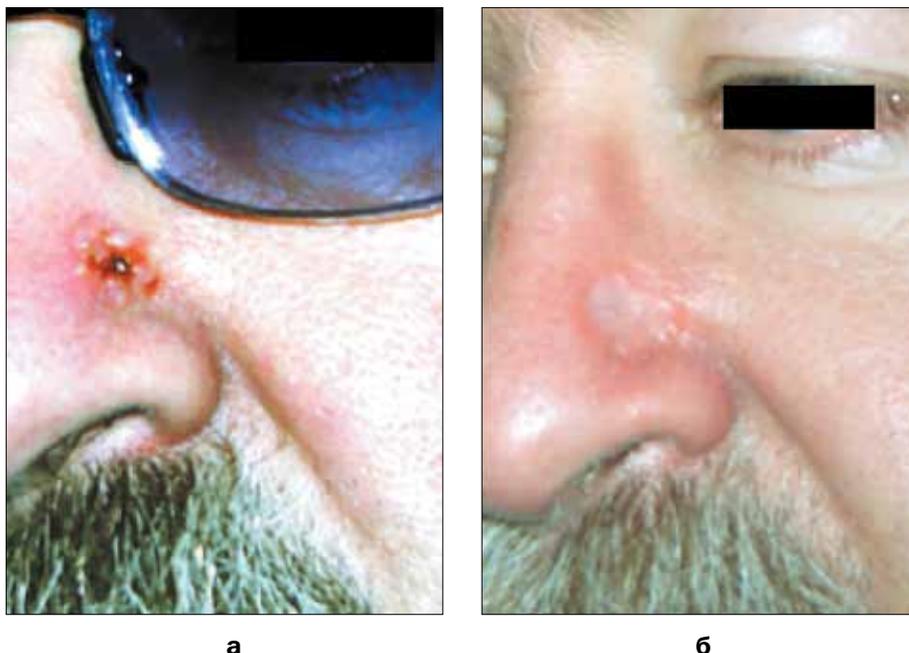


Рис. 2. Пациент с БКРК левого ската носа с переходом на крыло носа, язвенная форма:
а – до лечения;
б – полная регрессия опухоли через 2 мес. после ФДТ (фотодитазин 0,6 мг/кг, лекарственно-световой интервал 3 ч)



Рис. 3. Пациент с БКРК правой ушной раковины:
а – до лечения (размеры опухоли 25х30х3 мм);
б – полная регрессия опухоли через 2 мес. после ФДТ (фотодитазин 1,2 мг/кг, лекарственно-световой интервал 2 ч)

У другой пациентки с БКРК правой ушной раковины (рис. 4) после проведения ФДТ с фотодитазинем в дозе 0,7 мг/кг эффект от лечения через 1 мес. был также оценен как полная регрессия.

Заключение

Фотодинамическая терапия является эффективным методом лечения БКРК ЛОР-органов и отличается от других методов хорошими клиническими

результатами, органосохраняющим характером, отличными косметическими и функциональными результатами, отсутствием тяжелого системного влияния на организм. ФДТ является одним из перспективных методов лечения БКРК ЛОР-органов, представляя собой новое направление в лечении злокачественных опухолей, основанное на повреждении патологических клеток в ходе фотохимической реакции.



а



б

Рис. 4. Пациентка с БКРК правой ушной раковины:

а – до лечения;

б – полная регрессия опухоли через 1 мес. после ФДТ (фотодитазин 0,7 мг/кг, лекарственно-световой интервал 2 ч)

ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 2000. – 480 с.
2. Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И. Актуальные проблемы практической дерматоонкологии: рост заболеваемости, совершенствование диспансеризации и профилактика базальноклеточного рака кожи // Российск. журн. кож. и вен. бол. – 1999. – №1. – С. 8–12.
3. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В., Садовская М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотодитазин // Рос. био-тер. журнал. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 7–11.
4. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с фотосенсибилизатором второго поколения фосканом // Рос. мед. вести. – 2009. – Т. XIV, № 1. – С. 16–22.
5. Таранец Т.А., Сухова Т.Е., Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотолон» // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 15. – С. 283–288.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). – М.: Антиф, 2005. – С. 256.
7. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Рос. онкол. журнал. – 2000. – №4. – С. 52–56.
8. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Капинус В.Н., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия в самостоятельном и комбинированном лечении местнораспространенного базальноклеточного рака кожи // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – №1. – С. 6–11.
9. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – №1. – С. 3–7.

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR BASAL CELL SKIN CANCER ENT-ORGANS

V.N. Volgin¹, E.F. Stranadko², R.V. Kagouants³, M.A. Kabanova⁴

¹N.N. Burdenko Head military clinical hospital, Moscow

²State scientific center of laser medicine of FMBA of Russia, Moscow

³Stavropol state medical university, Stavropol

⁴Moscow scientific and practical center of dermatology and venereology and cosmetology of Moscow Health Care Department, Moscow

Results of photodynamic therapy in 96 patients with primary and recurrent basal cell skin cancer of ENT-organs are represented. For photodynamic therapy the Russian-made photosensitizer Photoditazine at dose of 0.6–1.4 mg/kg was used. Parameters were selected taking into account type and extent of tumor and were as follows: output power – 0.1–3.0 W, power density – 0.1–1.3 W/cm², light dose – 100–400 J/cm². The studies showed high efficacy of treatment for primary and recurrent basal cell skin cancer of nose, ear and external auditory canal – from 87.5 to 94.7% of complete regression. Examples of efficacy of the method are represented in the article. High efficacy and good cosmetic effects allowed to make a conclusion about perspectivity of photodynamic therapy for recurrent basal cell skin cancer of ENT-organs.

Keywords: Photoditazine, basal cell skin cancer, ENT-organs, photodynamic therapy, efficacy.

Контакты: Волгин В.Н., e-mail: vnvlgin@yandex.ru

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ НИЖНЕЙ ГУБЫ

С.В. Евстифеев, М.Т. Кулаев, О.А. Рыбкина
ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва», г. Саранск

Резюме

Приведены результаты диагностики и лечения 32 больных раком нижней губы методом фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием фотосенсибилизатора фотосенс. У 15 пациентов была диагностирована I ст. заболевания, у 12 – II ст. и у 5 – III ст. Фотосенсибилизатор фотосенс вводили в дозе 0,5 мг/кг массы тела 20 пациентам и в дозе 0,8 мг/кг – 12 пациентам в виде однократной внутривенной инфузии. В процессе лечения проводилась флуоресцентная диагностика (ФД). Средняя мощность диагностического лазерного излучения 2 мВт, плотность энергии на поверхности тканей < 1 Дж/см². Плотность мощности терапевтического лазерного излучения 150–300 мВт/см², световая доза одного сеанса 200–300 Дж/см². Первый сеанс ФДТ проводили через 24 ч после введения препарата, интервал между последующими сеансами составлял 24 ч. Число сеансов варьировалось от 3 до 5. Результаты ФД показали высокую интенсивность флуоресценции фотосенса в центре опухоли – 14,9–150,8 отн. ед. через 24 ч после введения препарата, в здоровой слизистой этот показатель был ниже в 1,71 раза. Из побочных эффектов ФДТ с фотосенсом отмечен болевой синдром, который у всех 10 пациентов купировался с помощью ненаркотических анальгетиков. Признаки фототоксичности наблюдались у 9 больных. Через 2 мес. после проведения ФДТ у 22 (68,7%) пациентов отмечена полная регрессия опухолевого очага, у 8 (25%) больных эффект от лечения оценен как частичный, у 2 (6,3%) больных зафиксирована стабилизация опухолевого процесса.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенс, рак нижней губы.

Введение

Злокачественные опухоли нижней губы становятся все более актуальной проблемой клинической и профилактической медицины, т.к. увеличилось число первично зарегистрированных случаев заболеваемости. В последние годы обозначилась тенденция роста заболеваемости раком нижней губы как у лиц пожилого и старческого возраста, так и у лиц среднего возраста. Несмотря на наружную локализацию опухолей нижней губы, а следовательно, доступность для осмотра, удельный вес запущенных форм злокачественных новообразований нижней губы остается высоким [1]. В лечении злокачественных эпителиальных опухолей нижней губы разработаны и внедрены в практику различные методы лечения (лучевая терапия, лазерная деструкция, электрокоагуляция, криодеструкция, хирургическое лечение, местное применение противоопухолевых препаратов, а также их сочетание), зарекомендовавшие себя как эффективные [2, 3]. Перспективным методом диагностики рака нижней губы, позволяющим объективно определить локализацию и границы распространения опухолевого процесса, является флуоресцентная диагностика (ФД), а эффективным методом лечения злокачественных новообразований нижней губы – фотодинамическая терапия (ФДТ) [4–6].

Цель данной работы заключалась в оценке эффективности флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии у больных раком нижней губы при использовании фотосенсибилизатора фотосенс в дозах 0,5 и 0,8 мг/кг массы тела больного.

Материалы и методы

Работа была выполнена в лаборатории биоспектроскопии, лазерной и фотодинамической терапии кафедры онкологии Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарёва на базе Мордовского республиканского клинического онкологического диспансера. Для проведения ФД и ФДТ использовали комплекс ДТК-3М (ЦЕНИ ИОФ имени А.М. Прохорова РАН, Москва). Фотодинамическую терапию провели 32 больным раком нижней губы. Применяли отечественный фотосенсибилизатор второго поколения фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва) – композиция натриевой соли сульфированного фталоцианина алюминия.

У 15 больных была диагностирована I ст. заболевания, у 12 – II ст. и у 5 – III ст. Средний возраст пациентов составил 67 лет. Перед началом лечения и через 7–10 дней после курса ФДТ больным проводилось комплексное обследование: ЭКГ, консультация терапевта, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. При этом 22 пациента проходили лечение по поводу рецидива рака нижней губы, у остальных больных заболевание было диагностировано впервые. Большинство больных с рецидивными опухолями ранее получали близкофокусную рентгенотерапию. Фотосенсибилизатор фотосенс вводили в виде однократной внутривенной 30-минутной инфузии в разведении 1:4 в 0,9%-ном растворе натрия хлорида в дозе 0,5 мг/кг массы тела 20 больным, в дозе 0,8 мг/кг – 12 пациентам. Всем больным до введения фотосенса и в период до первого сеанса ФДТ проводили ФД. Средняя мощность диагностического лазерного излучения 2 мВт, плотность энергии

локального лазерного облучения на поверхности тканей в процессе одного обследования $< 1 \text{ Дж/см}^2$. Первый сеанс ФДТ проводили через 24 ч после введения препарата, интервал между последующими сеансами составил 24 ч. Плотность мощности лазерного излучения $150\text{--}300 \text{ мВт/см}^2$, световая доза одного сеанса облучения $200\text{--}300 \text{ Дж/см}^2$. Число сеансов варьировало от 3 до 5.

Результаты и обсуждение

Интенсивность флуоресценции в центре опухоли до введения фотосенса (аутофлуоресценция) в среднем составила 14,9 отн. ед., а коэффициент диагностической контрастности (КДК) по отношению к интенсивности флуоресценции в здоровой слизистой – 1,12.

Через 24 ч после введения фотосенса интенсивность флуоресценции фотосенса в центре опухоли регистрировалась на уровне 150,8 отн. ед., коэффициент флуоресцентной контрастности в среднем составлял 1,71. С увеличением дозы вводимого препарата (с 0,5 до 0,8 мг/кг) интенсивность флуоресценции возрастала как в опухолевом очаге, так и в здоровой слизистой, причем в последней в большей степени, поэтому коэффициент флуоресцентной контрастности несколько снижался.

Аллергических реакций, коллаптоидных состояний, повышения температуры тела на введение фотосенса у больных не наблюдалось. При изучении

ЭКГ в динамике (7–10 дней) выраженных изменений не было. Во время сеансов ФДТ у 22 пациентов наблюдался умеренный болевой синдром, у 10 больных – выраженный болевой синдром, который был успешно купирован с помощью ненаркотических анальгетиков.

Изменений в клиническом и биохимическом анализах крови больных до и после ФДТ не зарегистрировано. У большинства пациентов в процессе проведения ФДТ появлялась отечность слизистой в зоне облучения. Признаки кожной фототоксичности наблюдались у 9 больных, из них 5 больных получали фотосенс в дозе 0,8 мг/кг и 4 пациента в дозе 0,5 мг/кг.

Результаты лечения больных раком нижней губы оценивали через 1 и 2 мес. после проведения фотодинамической терапии с препаратом фотосенс.

Через 1 мес. после проведения ФДТ эффект, выражающийся в полной регрессии опухолевого очага, наблюдался у 22 (68,7%) больных, частичной регрессии (уменьшение площади опухолевого очага более чем на 50%) – у 7 (21,9%) пациентов и у 3 больных (9,4%) зафиксирована стабилизация.

Через 2 мес. полный эффект был подтвержден у 22 (68,7%) больных, частичный у 8 пациентов (25%) и у 2 больных (6,3%) отмечена стабилизация. Результаты лечения больных раком нижней губы в зависимости от дозы фотосенса представлены в таблице.

Таблица
 Результаты лечения больных раком нижней губы

| Доза фотосенса, мг/кг | Число больных | Результат ФДТ | | | | | |
|-----------------------|---------------|------------------------|---------------------|--------------|------------------------|---------------------|--------------|
| | | Через 1 мес. после ФДТ | | | Через 2 мес. после ФДТ | | |
| | | Полная регрессия | Частичная регрессия | Стабилизация | Полная регрессия | Частичная регрессия | Стабилизация |
| 0,8 | 12 | 8 (67%) | 3 (25%) | 1 (8%) | 8 (67%) | 3 (25%) | 1 (8%) |
| 0,5 | 20 | 14 (70%) | 4 (20%) | 2 (10%) | 14 (70%) | 5 (25%) | 1 (5%) |
| Всего | 32 | 22 (69%) | 7 (22%) | 3 (14%) | 22 (69%) | 8 (25%) | 2 (6%) |

Заключение

Таким образом, флуоресцентная диагностика рака нижней губы с применением отечественного фотосенсибилизатора фотосенс обладает умеренной диагностической ценностью и может быть использована для уточнения распространенности опухолевого процесса. Анализ ближайших результатов лечения больных раком нижней губы методом ФДТ

с препаратом фотосенс (в дозе 0,5 и 0,8 мг/кг) показывает его высокую эффективность. Наиболее оптимальным режимом проведения ФДТ оказался режим при введении фотосенса в дозе 0,5 мг/кг, поскольку при этом вероятность развития кожных фототоксических реакций уменьшается, а результаты лечения не ухудшаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2010 г. // Вестник РОНЦ им. Н.П. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 20. – № 2 (прил. 1). – С. 52–89.
2. Федяев И.М., Байриков И.М., Белова Л.П., Шувалова Т.В. Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области. – М.: Медицинская книга, 2010. – С. 160.
3. Зирияходжаев Д.З., Хабибулаев Ш.З. Хирургическое лечение рака губы и слизистой оболочки полости рта // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Приложение № 2. – С. 77.
4. Странадко Е.Ф., Титова В.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака нижней губы: опыт применения в комбинации с традиционными методами профилактики метастазирования // Лазерная медицина. – 2010. – Т. 10. – № 3. – С. 41–47.
5. Вакуловская Е.Г., Стратонников А.А., Таболинская Т.Д., Кондратьева Т.Т. Фотодинамическая терапия у больных раком слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и нижней губы // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Т. 14. – № 2. – С. 13–17.
6. Полькин В.В., Спиченкова И.С., Каплан М.А. и др. Фотодинамическая терапия в лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и нижней губы // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №1. – С. 11–19.

PHOTODYNAMIC THERAPY AND DIAGNOSIS OF LOWER LIP CANCER WITH PHOTOSENSE

S.V. Evstigneev, M.T. Kulaev, O.A. Rybkina
N.P. Ogarev Medical State University, Saransk

Results of diagnosis and treatment in 32 patients with lower lip cancer using photodynamic therapy (PDT) with photosensitizer Photosense are represented. 15 patients had stage I of disease, in 12 – stage II and in 5 – stage III. Photosensitizer Photosense was administered at dose of 0.5 mg/kg body weight in 20 patients and at dose of 0.8 mg/kg – in 12 patients as single intravenous infusion. During the treatment the fluorescent diagnosis (FD) was performed. The average power of diagnostic laser irradiation was 2 mW, light dose on tissue surface was < 1 J/cm². Power density of therapeutic laser irradiation accounted for 150–300 mW/cm², light dose of one session was 200–300 J/cm². First session of PDT was performed 24 h after drug injection, the interval between following sessions accounted for 24 h. The number of session varied from 3 to 5. The results of FD showed the increase of fluorescent intensity in the center of tumor from 14.9 up to 150.8 r.u. 24 h after drug injection, this parameter in the normal mucosa increased from 13,4 to 88,3 r.u. The side-effects of PDT with Photosense included pain syndrome, which was managed by non-opioid analgesics in all 10 patients. The signs of phototoxicity were observed in 9 patients. Two months after PDT 22 (68.7%) patients had complete regression of tumor lesion, the response in 8 (25%) patients was defined as partial, 2 (6.3%) patients had stabilization of tumor growth.

Keywords: photodynamic therapy, Photosense, lower lip cancer.

Контакты: Евстифеев С.В. E-mail evst-sv@mail.ru

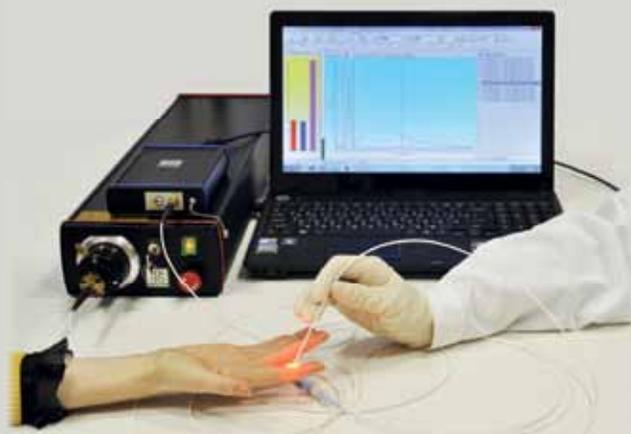
Кабинет для проведения фотодинамической терапии*

ЛЭСА-01-"БИОСПЕК"

Установка для локальной спектроскопии

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



Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03784 от 12.12.2008

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00344 от 24.12.2012

ЛФТ-630/675-01-"БИОСПЕК"

Лазерная терапевтическая установка для фотодинамической терапии

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.



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>

ФГУП

«Государственный научный центр «НИОПИК»

Россия, 123995, Москва, ул. Большая Садовая, д. 1, корп. 4.
Отдел маркетинга и продаж: тел. (499) 254-9856; факс (499)254-7040;
e-mail: marketing@niopik.ru; info@niopik.ru

www.niopik.ru



АЛАСЕНС® ALASENS®



Российский просенсибилизатор для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики, включен в стандарты специализированной медицинской помощи при онкологических заболеваниях

- **Области применения:** урология, пульмонология, гинекология, гастроэнтерология, лор-онкология, нейрохирургия.
- **Разрешено применение** для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии опухолей мочевого пузыря, гортани, трахеи, бронхов, пищеварительного тракта, эндометрия, шейки матки.
- **Разрешено применение** для интраоперационной флуоресцентной диагностики, в том числе при нейрохирургических операциях.

Обеспечивает высокую точность при определении границ поражения, высокую чувствительность и специфичность диагностики.

Препарат имеет низкую кожную фототоксичность.

ФОТОСЕНС® PHOTOSENS®



Российский фотосенсибилизатор второго поколения для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики, препарат включен в стандарты специализированной медицинской помощи при онкологических заболеваниях

- **Области применения:** дерматология, лор-онкология, пульмонология, гинекология, гастроэнтерология.
- **Разрешено применение** для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики опухолей головы и шеи, желудка и пищевода, вульвы, плевры, кожи, метастазов рака молочной железы и меланомы.

Обладает высокой фотодинамической активностью и возможностью терапии с относительно глубоким проникновением лазерного излучения в пораженные ткани.

Обеспечивает возможность одновременного проведения диагностики и терапии, возможность уточнения границ поражения и выявления скрытых очагов.

Применяется для радикальной и паллиативной терапии.

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДОПУХОЛЕВОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Е.В. Филоненко, О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова, Л.Г. Серова

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»
МЗ РФ, г. Москва

Резюме

Технология флюоресцентной гистероскопии с препаратом аласенс включает визуальную оценку флюоресценции аласенс-индуцированного протопорфирина IX и локальную флюоресцентную спектроскопию. Технология позволяет повысить эффективность ранней диагностики патологии эндометрия, в том числе ранних форм рака эндометрия, достоверно оценить распространенность предопухолевого и опухолевого процесса. Чувствительность флюоресцентной гистероскопии составляет 100%, специфичность 98%.

Ключевые слова: флюоресцентная диагностика, 5-аминолевулиновая кислота, рак эндометрия, атипическая гиперплазия эндометрия.

Введение

На современном этапе развития медицинской науки по-прежнему остается острой проблема своевременной диагностики злокачественных опухолей. Вероятность излечения пациентов с онкологическими заболеваниями существенно возрастает при выявлении рака на самых начальных фазах его развития.

Рак эндометрия занимает 1 место среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин. Представление о раке эндометрия, как о болезни женщин пожилого возраста, постепенно меняется. Доля заболевших в пременопаузальном и репродуктивном возрасте составляет 40% женщин. Таким образом, рак эндометрия у молодых женщин такая же актуальная проблема, как и у пациенток возрастной группы старше 55 лет. Наиболее перспективным направлением профилактики рака тела матки является ранняя диагностика предопухолевой патологии эндометрия [1].

Эффективный диагностический поиск начальных этапов гинекологической патологии способствует сохранению генеративной функции, улучшению качества жизни женщины, профилактике злокачественных заболеваний, а при наличии новообразований – повышает вероятность благоприятного прогноза после лечения. Многие методы визуализации (ультразвуковое исследование, цветовое доплеровское картирование, гистероскопия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), цитогенетические и другие исследования уже произвели революцию в диагностике предраковых заболеваний и рака тела матки. В связи с вышеизложенным, проблема ранней и уточняющей диагностики в онкогинекологии представляет значительный интерес, и в этом направлении идет поиск принципиально новых диагностических возможностей [2–3]. Основное внимание в разработке современных технологий диагностики уделяется эндоскопическим методам в виду их высокой чувствительности и специфичности. В настоящее время одним из прогрессивных методов ранней

диагностики патологии эндометрия является флюоресцентная диагностика (ФД) [4–6]. ФД злокачественных новообразований основана на избирательности накопления фотосенсибилизатора в опухоли и возможности его обнаружения по флюоресценции при освещении светом определенной длины волны. Большие перспективы развития ФД связывают с отечественным препаратом аласенс – 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК). Избыточное введение в организм 5-АЛК, являющейся промежуточным продуктом синтеза гемма, приводит к индукции синтеза протопорфирина IX (ППИХ) – эндогенного фотосенсибилизатора, интенсивно флюоресцирующего в красной области спектра, что помогает визуализировать опухоль. Накопление ППИХ в опухоли происходит в течение нескольких часов, в то время как в нормальных клетках ППИХ быстро утилизируется путем превращения его в фото-неактивный гемм. Результатом этого является высокий флюоресцентный контраст накопления ППИХ в опухоли и окружающей неизменной ткани, достигающий 10–15 кратной величины, что является важным фактором для демаркации опухоли [7–10].

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана и научно обоснована оригинальная методика флюоресцентной первичной и уточняющей диагностики предрака и начального рака тела матки, включающая внутриматочное введение препарата аласенс, гистероскопию в белом свете и в режиме флюоресценции, локальную флюоресцентную спектроскопию. Установлена возможность мониторинга за состоянием эндометрия у больных с предраком и начальным раком эндометрия на фоне и после проведения гормонального лечения для раннего выявления неизлеченности или рецидива заболевания.

Показания к использованию новой медицинской технологии

- дисфункциональные маточные кровотечения в репродуктивном и пременопаузальном периоде;
- маточные кровотечения в постменопаузальном периоде;

- гиперплазия эндометрия по данным УЗИ;
- подозрение на атипичную гиперплазию или рак эндометрия по данным аспирационной биопсии эндометрия.

Противопоказания к использованию новой медицинской технологии

- индивидуальная непереносимость препарата аласенс;
- тяжелые соматические заболевания, не поддающиеся коррекции, являющиеся противопоказаниями к проведению наркоза;
- острые воспалительные заболевания половых органов.

Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии

1. Аласенс (аминолевулиновая кислота), ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» (Россия), порошок для приготовления раствора для приема внутрь и инстилляций, РУ ЛП-001848 от 21.09.2012.
2. Оборудование эндоскопическое с принадлежностями, например, «Karl Storz GmbH & Co. KG» (Германия), РУ 2006/1364 от 31.08.2006.
3. Инструменты эндоскопические с принадлежностями, например, «Karl Storz GmbH & Co. KG» (Германия), РУ 2006/1142 от 25.07.2006.
4. Установка лазерная электронно-спектральная для флюоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии ЛЭСА-01-Биоспек, ЗАО «Биоспек» (Россия), РУ ФСР 2008/03784 от 12.12.2008.
5. Видеофлюоресцентный комплекс для операционных микроскопов, и эндоскопов, включающий установку лазерную ЛФТ-630/675-01-Биоспек, ЗАО «Биоспек» (Россия), РУ ФСР 2009/04649 от 26.03.2009 и устройство светодиодное видеофлюоресцентное УФФ-630/675-01-Биоспек, ЗАО «Биоспек» (Россия), РУ ФСР 2009/04648 от 26.03.2009.

Описание медицинской технологии

Процедура проведения флюоресцентной гистероскопии состоит из двух этапов: местное введение аласенса и гистероскопия с осмотром полости матки в белом свете и в режиме флюоресценции, которая выполняется через 1,5–2,0 ч после введения препарата.

Первый этап выполняют в условиях процедурного кабинета, оснащенного гинекологическим креслом и приборами для проведения гинекологического осмотра. В асептических условиях под местной аппликационной анестезией (лидокаин, спрей 10%), шейку матки берут на пулевые щипцы и с помощью маточного зонда измеряют длину полости матки. Аласенс в дозе 10 мл 3%-го раствора, приготовленного непосредственно перед исследованием, вводят в полость матки с помощью шприца Брауна и, во избежание

оттока его из полости матки, в нижнюю треть цервикального канала вводят турунду из слабовпитывающего тканевого материала. С учетом местного, внутривлагалищного введения аласенса соблюдение светового режима не требуется.

В течение 1,5–2,0 ч после введения аласенса пациентка находится в палате, в строго горизонтальном положении под наблюдением медицинского персонала. После окончания времени экспозиции аласенса пациентку подают в малую операционную для проведения флюоресцентной гистероскопии.

Флюоресцентную гистероскопию проводят под внутривенным кратковременным наркозом. Тампон из нижней трети цервикального канала удаляют. Слизистую оболочку влагалища и шейки матки обрабатывают антисептическим раствором, после этого шейку матки берут на пулевые щипцы и измеряют длину полости матки с помощью маточного зонда. Расширение внутреннего зева цервикального канала производят с помощью расширителей Гегара до №8,5. Для диагностической гистероскопии в качестве средства, расширяющего полость матки, используют изотонический раствор хлорида натрия, который не оказывает раздражающего действия на ткани, обеспечивает оптимальное изображение в окуляре телескопа, хорошо смешивается с кровью и является идеальной средой при смотровой гистероскопии.

Стандартная гистероскопия

Вначале производят осмотр всех отделов полости матки в режиме белого света (стандартная гистероскопия). Визуализацию внутренней поверхности матки осуществляют с использованием жесткого гистероскопа с наружным диаметром тубуса 7 мм (рис. 1а), имеющего специальный канал для биопсийных щипцов, с помощью которых возможно выполнять прицельную биопсию. В тубусе гистероскопа предусмотрены два изолированных канала для ирригации и аспирации жидкости.

Расширение полости матки осуществляют с помощью аппарата для инстилляций жидкости – (например, HAMOU ENDOMAT, Германия), который обеспечивает высокую точность скорости и давления потока жидкости (рис. 1б).

В качестве осветительного прибора применяют ксеноновый источник света (например, XENON Video Cold Light Fountain Германия) (рис. 1в), обеспечивающий электронную регуляцию и повышенную интенсивность освещения (особенно в области трубных углов), что создает оптимальные условия для фото- и видеодокументации.

При стандартной гистероскопии оценивают состояние эндометрия, включая цвет, рельеф, толщину эндометрия, состояние устьев маточных труб, также регистрируют видимые очаговые изменения. При детальном осмотре выявляют и фиксируют очаги, подозрительные на наличие опухолевого процесса.



а



б



в

Рис. 1. Гистероскоп для стандартной гистероскопии: а – ригидная оптика; б – прибор для инстиляции жидкости; в – источник света

Флюоресцентная гистероскопия

После стандартной гистероскопии производят осмотр полости матки в режиме флюоресценции. Возможно проведение флюоресцентной гистероскопии с использованием двух вариантов методик в зависимости от используемого флюоресцентного оборудования.

Для первого варианта используют видеофлюоресцентный комплекс, производства ЗАО «Биоспек» (Россия), который адаптирован для работы с любым стандартным ригидным или гибким эндоскопическим оборудованием (рис. 2). Видеофлюоресцентную камеру прибора фиксируют на используемый для стандартного исследования гистероскоп. Данный видеофлюоресцентный комплекс позволяет проводить сеанс флюоресцентной диагностики с одновременной визуализацией и фиксацией трех параметров: осмотр

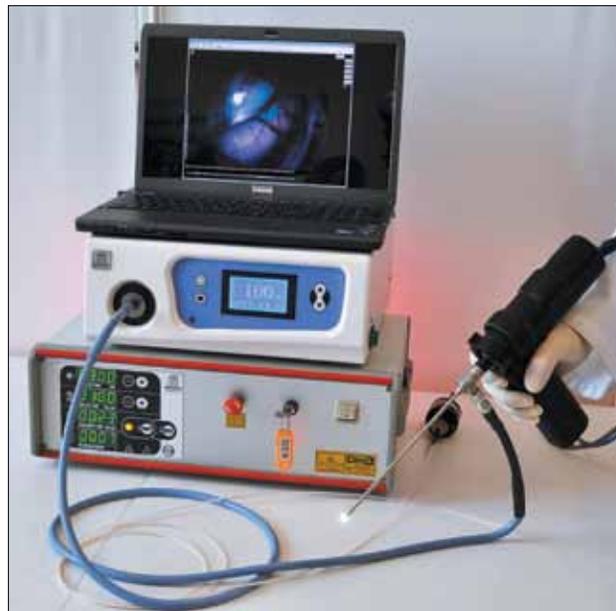


Рис. 2. Видеофлюоресцентный комплекс ЗАО «БИОСПЕК»

в белом свете, осмотр в режиме флюоресценции, локальная флюоресцентная спектроскопия. На экране монитора одновременно отображаются: эндоскопическая картина в белом свете, эндоскопическая флюоресцентная картина и цифровой показатель диагностического параметра, измеренный в определенной точке поверхности эндометрия.

Для проведения второго варианта исследования необходимо наличие двух приборов: флюоресцентного гистероскопа и прибора для локальной флюоресцентной спектроскопии. В качестве флюоресцентного гистероскопа можно использовать эндоскопическую технику фирмы «Karl Storz GmbH & Co. KG» (Германия) (рис. 3).

Осветительная система прибора оснащена специальным фильтром, позволяющим пропускать синий диапазон спектра света (380–460 нм). Система фильтров, путем их последовательного переключения, позволяет наблюдать изображение либо в белом свете, либо в режиме флюоресценции. Для локальной флюоресцентной спектроскопии с целью определения количества фотосенсибилизатора в тканях применяют спектроанализаторы, например, ЛЭСА-01-Биоспек производства ЗАО «Биоспек» (Россия) (рис. 4).

При флюоресцентной гистероскопии оценивают наличие или отсутствие флюоресценции опухолевых очагов, определяемых при осмотре в белом свете; уточняют границы флюоресценции опухоли и совпадение или несовпадение последних с границами опухоли, определяемыми при осмотре в белом свете; проводят осмотр всех отделов слизистой полости матки с определением дополнительных очагов флюоресценции на участках эндометрия, визуально не измененного при осмотре в режиме белого света (рис. 5).

После осмотра слизистой цервикального канала и полости матки в белом свете, в режиме флюорес-



Рис. 3. Видеоэндоскопическая аппаратура с возможностью проведения флюоресцентной гистероскопии, производства Karl Storz GmbH, Германия



Рис. 4. Спектроанализатор «ЛЭСА-01-Биоспек»

ценции и локальной флюоресцентной спектроскопии производят прицельное выскабливание или биопсию эндометрия из зон флюоресценции с последующим морфологическим исследованием препаратов. Завершается исследование разделным диагностическим выскабливанием (РДВ) цервикального канала и полости матки. Материал РДВ также направляют для морфологического исследования.

Для маркировки очаговых образований эндометрия, выявляемых в процессе проведения флюоресцентной гистероскопии, применяют классификацию, разработанную в МНИОИ им П.А. Герцена [4]: V «+» – опухоль определяется визуально при осмотре в белом свете, V «-» – при стандартной гистероскопии нет данных за опухоль, F«+» – очаг флюоресценции, F«-» – флюоресценции нет.

Возможные осложнения и способы их устранения

Болевой синдром (тянущие боли внизу живота). Осуществляют обезболивающую терапию.

Эффективность использования новой медицинской технологии

В МНИОИ им. П.А. Герцена с 2006 по 2013 гг. проведена флюоресцентная гистероскопия 91 пациентке. Возраст больных колебался от 22 до 66 лет. Средний возраст пациенток составил $30 \pm 1,5$ лет, из них в возрасте до 40 лет было 64,3% больных.

У 64 (70,3%) женщин основной причиной обращения к гинекологу были ациклические маточные кровотечения, у 27 (29,7%) – обследование перед планированием ЭКО по поводу первичного или вторичного бесплодия. При обследовании перед обращением в МНИОИ им. П.А. Герцена, по данным аспирационной биопсии эндометрия у 51 (56,0%) пациентки был диагностирован доброкачественный процесс (у 12 – полип эндометрия, у 39 – железистая гиперплазия эндометрия), у 7 (7,7%) – атипическая гиперплазия эндометрия, у 33 (36,3%) – рак эндометрия.

Всем пациенткам проведена флюоресцентная гистероскопия по разработанной методике. В группе женщин, у которых до поступления в МНИОИ им Герцена был диагностирован доброкачественный процесс в полости матки, по данным планового морфологического исследования биоптатов, взятых под контролем флюоресцентной гистероскопии только у 12 (23,5%) пациенток диагноз полипоз эндометрия был подтвержден. У 39 (76,5%) больных, поступивших с железистой гиперплазией эндометрия, диагноз был изменен: у 12 (30,8%) женщин диагностирована атипическая гиперплазия эндометрия, у 27 (69,2%) – рак эндометрия. В группах больных с предварительным диагнозом атипическая гиперплазия эндометрия (7 женщин) и рак эндометрия (33 женщины) диагноз после проведения флюоресцентной гистероскопии остался прежним.

Таким образом, по данным обследования до поступления в МНИОИ им. П.А. Герцена, у 56,0% (51) больных был диагностирован доброкачественный процесс в эндометрии, у 7,7% (7) – атипическая гиперплазия эндометрия, у 36,3% (33) – рак эндометрия. После проведения флюоресцентной диагностики с прицельной биопсией из зон флюоресценции и морфологическим исследованием биоптатов у 13,2% (12) больных был диагностирован доброкачественный процесс, у 20,9% (19) – атипическая гиперплазия эндометрия,

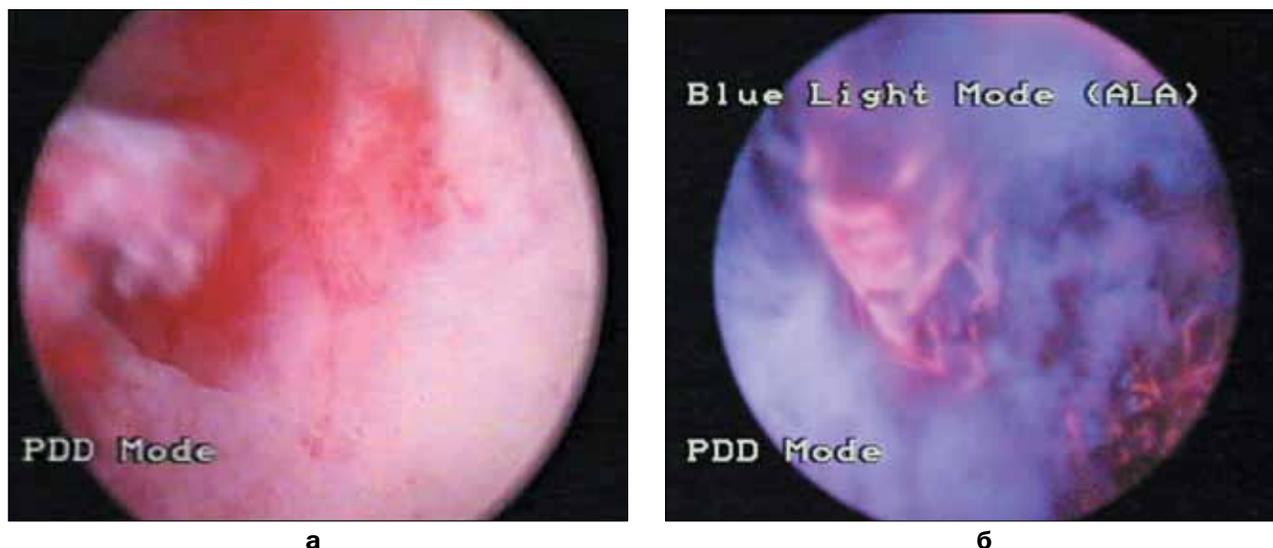


Рис. 5. Начальный рак эндометрия:
а – осмотр в режиме «белого света»;
б – осмотр в режиме флюоресценции: определяется очаг красной флюоресценции (по данным морфологического исследования биоптата из данной зоны – рак эндометрия)

у 65,9% (60) – рак эндометрия. По результатам раздельного диагностического выскабливания у 80,2% (73) больных диагностирован доброкачественный процесс в эндометрии, у 4,4% (4) – атипичная гиперплазия эндометрия, у 15,4% (14) – рак эндометрия.

Таким образом, метод флюоресцентной гистероскопии с прицельной биопсией из зон флюоресценции существенно повышает эффективность диагностики за счет выявления микроочагов атипичной гиперплазии или рака эндометрия. В нашем исследовании правильный диагноз рака или атипичной гиперплазии эндометрия был установлен у 39 больных, у которых по данным других методов исследования (аспирационная биопсия и раздельное диагностическое выскабливание) не было получено данных за наличие предрака или злокачественного новообразования.

Определение чувствительности, специфичности, диагностической точности флюоресцентной гистероскопии проводили при сопоставлении данных флюоресцентной диагностики с данными планового морфологического исследования. Чувствительность метода ФД с препаратом аласенс составила 100%, специфичность 98%, диагностическая точность 98%.

Приводим клиническое наблюдение:

Пациентка Р., в возрасте 51 год, обратилась в МНИОИ им П.А.Герцена в мае 2008 г., в связи с жалобами на мажущие кровянистые выделения из половых путей на фоне 1 года менопаузы. Впервые кровянистые выделения появились в марте 2008 г., пациентка обратилась к гинекологу по месту жительства. Выполнено раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Эндоскопическая картина соответствовала железистой гиперплазии эндометрия, по данным морфологического исследования диагноз был подтвержден. Лече-

ние не проводилось. Однако кровянистые выделения продолжались, и пациентка обратилась в МНИОИ им П.А. Герцена. При осмотре в зеркалах слизистая оболочка влагалища и шейки матки не изменена. При бимануальном обследовании шейка матки обычной плотности, тело матки подвижное, безболезненное, придатки не пальпируются. По данным УЗИ малого таза: матка четких, ровных контуров, 62x43x52мм, структура миометрия гетерогенная, М-эхо 7 мм, с точечными экзогенными включениями, при ЦДК очаги неоваскуляризации не определялись. Яичники не изменены. Заключение: подозрение на патологию эндометрия. 25 мая 2008 г. выполнена ФД (с препаратом аласенс, введенным в полость матки за 2 ч до обследования) с прицельной биопсией и последующим раздельным диагностическим выскабливанием: полость матки не деформирована, слизистая утолщена, в виде полиповидных образований в области устьев маточных труб, бледно-розового цвета, во флюоресцентном режиме отмечались очаги флюоресценции в области правого трубного угла (рис. 6). Была взята прицельная биопсия из данных очагов и выполнено РДВ. По данным гистологического заключения прицельной биопсии под контролем ФД: в флюоресцирующем очаге из полости матки – участки эндометрия с микроочагами рака эндометрия. По данным РДВ: в соскобе из полости матки – железистая гиперплазия эндометрия.

Как видно из приведенного наблюдения, гистероскопия, проведенная только в белом свете, не всегда позволяет диагностировать патологические очаги из-за сопутствующего гиперпластического фона окружающей слизистой оболочки. В связи с этим возникает необходимость в проведении флюоресцентного исследования с выполнением прицельной биопсии из флюоресцирующих очагов для установления правильного диагноза.



Рис. 6. Начальный рак эндометрия:

а – осмотр в режиме «белого света»;

б – осмотр в режиме флюоресценции: определяется очаг красной флюоресценции (по данным морфологического исследования биоптата из данной зоны – рак эндометрия)

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л. Современные принципы первичной и уточняющей диагностики рака эндометрия // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, №1. – С. 16–24.
2. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. Флюоресцентная эндоскопия, дермаскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – №4. – С. 45–56.
3. Hurnung R., Fehr M., Major A., Tadir Y. Uptake of the photosensitizer benzoporphyrin derivative in human endometrium after topical application in vivo // J. Am Assoc Gynecol. Laparosc. – 1998. – Vol. 5, No 4. – P. 367–74.
4. Fehr M.K., Wyss P., Tadir Y. Selective photosensitizer localization in the human endometrial after intrauterine application of 5-aminolevulinic acid // Obstetrics Am J Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 175, No 5. – P. 1253–9.
5. Sabban F., Collinet P., Cosson M., Mordon S. Fluorescence imaging technique: diagnostic and therapeutic interest in gynecology // J.Gynecol. Biol. Reprod. – 2004. – Vol. 33, No 8. – P. 734–8.
6. Лукин В.А., Филоненко Е.В., Вашакмадзе Л.А. Флюоресцентная лапароскопия у больных раком желудка // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №4. – С. 17–25.
7. Lang K, Lehmann P, Bolsen K. Aminolevulinic acid pharmacological profile and clinical indication // Obstetrics Expert Opin Investig Drugs. – 2001. – Vol. 72, No 10. – P. 829–37.
8. Malik E., Berg C., Meyhofer-Malik A., Buchweitz O. et al. Fluorescence diagnosis of endometriosis using 5-aminolevulinic acid // Surg. Endosc. – 2000. – Vol. 14, No 5. – P. 452–455.
9. Nowis D., Makowski M., Legat M., Golab J. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy // Obstetrics Acta Biochim Pol. – 2005. – Vol. 52, No 2. – P. 339–52.
10. Wyss P. Haller U. Berns MW. Accumulation of 5-aminolevulinic acid – induced protoporphyrin IX in normal and neoplastic human endometrial epithelial cell // Obstetrics Biochim Bihys Res Commun. – 2006. – Vol. 224, No 3. – P. 819–24.

FLUORESCENCE DIAGNOSIS OF PRE-TUMOR AND TUMOR PATHOLOGY OF ENDOMETRIUM

E.V. Filonenko, O.V. Chulkova, E.G. Novikova, L.G. Serova
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

The technique of fluorescence hysteroscopy with Alasens includes visual assessment of fluorescence of Alasens-induced protoporphyrin IX and local fluorescence spectroscopy. The technique allows to improve the efficacy of early diagnosis for endometrial pathology including early endometrial cancer, to assess definitely an extent of pre-tumor and tumor process. The sensitivity of fluorescence hysteroscopy accounts for 100%, the specificity – 98%.

Keywords: fluorescence diagnosis, 5-aminolevulinic acid, endometrial cancer, atypical endometrial hyperplasia.

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

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АНГИОСАРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ У БОЛЬНОГО С ТЯЖЕЛОЙ СОПУСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Е.В. Ярославцева-Исаева, М.А. Каплан

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ, г. Обнинск

Резюме

Описан клинический случай успешного применения фотодинамической терапии (ФДТ) больного 86 лет с диагнозом: ангиосаркома мягких тканей правой височно-теменной области стадии IIA ($T_{2b}N_0M_0$). Опухолевый очаг представлял собой мягкотканное образование округлой формы с бугристыми контурами размером 3,4x3,4x1,1 см, располагающееся в подкожной клетчатке правой теменной области без вовлечения костей черепа. Пациенту было отказано в проведении хирургического лечения с применением общей анестезии вследствие наличия тяжелых сопутствующих сердечнососудистых заболеваний. Больному был проведен курс фотодинамической терапии с препаратом фотолон. Фотосенсибилизатор вводили внутривенно за 3 ч до облучения в дозе 1 мг/кг массы тела пациента. Параметры облучения: мощность на выходе – 0,8 Вт, плотность энергии – 150 Дж/см², 4 поля облучения по 2,5 см в диаметре. Во время облучения были отмечены боли умеренной интенсивности, не требующие медикаментозной коррекции. После ФДТ получена полная регрессия опухоли. В настоящее время (11 мес. после проведения лечения) больной наблюдается без рецидива заболевания. Описанный случай показывает, что фотодинамическая терапия с успехом может применяться для альтернативного лечения ангиосаркомы мягких тканей у пациентов, которым невозможно выполнить хирургическое лечение.

Ключевые слова: ангиосаркома мягких тканей, фотодинамическая терапия, альтернативное лечение, фотолон.

Саркомы мягких тканей – это опухоли внескелетной соединительной ткани тела человека, т.е. связок, сухожилий, мышц и жировой ткани, происходящие из примитивной мезодермы. В эту группу также включены опухоли из швановских клеток примитивной эктодермы и эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды и мезотелий. Это разнородная группа опухолей объединена из-за схожести морфологической картины, механизмов возникновения и клинических проявлений. Саркомы костей и мягких тканей – сравнительно редкая группа опухолей. В России ежегодно регистрируется около 10 тыс. новых случаев, что составляет 1% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость составляет 30 случаев на 1 млн. населения, 80% из них – саркомы мягких тканей. Ангиосаркома – опухоль сосудистого происхождения; такие опухоли возникают в области головы и шеи с частотой не более 10%. Для таких больных применяют, как правило, комбинированное лечение, включающее хирургическое, лучевую терапию, химиотерапию (ангиосаркомы чувствительны к таксанам, липосомальному доксорубину (Доксил в США, Келикс в Европе)) [1]. При противопоказаниях к традиционному лечению возможно проведение альтернативного лечения – фотодинамической терапии [2, 3].

Обсуждаемый пациент, 1926 г.р. (86 лет), наблюдался в отделе фотодинамической диагностики и терапии МРНЦ в период с 09.01.13 по 29.12.13 по поводу ангиосаркомы мягких тканей правой височно-темен-

ной области стадии IIA, ($T_{2b}N_0M_0$). Болезнь пациента была отягощена рядом сопутствующих заболеваний: сердечно-сосудистых (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз аорты, коронарных артерий, установка электрокардиостимулятора в 2002 и 2011 гг. по поводу двухпучковой блокады с приступами Морганьи-Эдамса-Стокса), системы обмена веществ (подагра в период обострения, дислипидемия), хронической почечной недостаточностью I стадии (кисты почек). Также у больного зарегистрирована водянка оболочек левого яичка и варикозная болезнь нижних конечностей.

В сентябре 2012 г. больной обратился в МОНКИ по поводу быстро увеличивающегося образования на коже правой височно-теменной области. В результате цитологического исследования пациенту был поставлен диагноз – меланома. Результаты исследования были пересмотрены в декабре 2012 г. в МНИОИ им. Герцена: была получена цитограмма, характерная для смешанноклеточной меланомы с небольшим содержанием пигмента. Биопсия образования кожи правой теменной области, проведенная в январе 2013 г. в МРНЦ позволила уточнить диагноз: морфологическая картина и иммунофенотип, соответствуют ангиосаркоме (CD34+, CD31+, виментин+, AE1/AE3-, HMB45-, MelA-, S-100 выраженная фоновая реакция, Ki-67 позитивен в ядрах 30–40% опухолевых клеток), G2.

В результате визуального осмотра опухолевого очага выявлено бугристое с нечеткими, неровными

контурами образование с большим подкожным компонентом, размерами 3,8х3,5х0,8 см, с эрозией 0,5 см в центре и гнойным содержимым. По данным ультразвукового исследования: определяется расположенное по поверхности кости образование размером 30х28х10 мм; по внешнему краю образования отмечена артерия, питающая мелкие сосуды в толще образования; увеличения шейных, над-, подключичных лимфатических узлов не отмечено. По данным компьютерной томографии мозговой части черепа определяется мягкотканое образование округлой формы с бугристыми контурами размером 3,4х3,4х1,1 см в подкожной клетчатке правой теменной области, деструктивных изменений со стороны костей мозговой части черепа не зарегистрировано.

По результатам проведенных исследований, на консилиуме в радиологическом отделении с группой лучевого и хирургического лечения больных с опу-

холями костей, пациенту был поставлен окончательный диагноз – ангиосаркома мягких тканей правой височно-теменной области. Больному показана комбинированная терапия, включающая широкое хирургическое удаление опухоли мягких тканей с пластикой кожным лоскутом, химиотерапию с препаратом паклитаксел и лучевую терапию. Учитывая необходимость проведения оперативного вмешательства под наркозом, для одобрения назначенного лечения требовалась консультация кардиолога и анестезиолога. С учетом наличия сердечно-сосудистых заболеваний, заключение консультантов исключало выполнение оперативного вмешательства под общим наркозом данному пациенту. Заключение анестезиолога – риск V стадии, что является абсолютным противопоказанием к выполнению общей анестезии при плановых вмешательствах. В результате было рекомендовано проведение фотодинамической терапии (ФДТ).



а



б



в



г

Рис. Вид правой теменной области пациента (место локализации опухоли):

а – до лечения;

б – через 1 сут. после ФДТ;

в – через 1 неделю после ФДТ;

г – полная регрессия опухоли через 1 мес. после ФДТ

Сеанс ФДТ был проведен через 3 ч после внутривенного введения фотосенсибилизатора фотолон в дозе 1 мг/кг массы тела пациента. До проведения ФДТ проводили флуоресцентную визуализацию и флуоресцентную спектроскопию для оценки накопления фотосенсибилизатора. Степень накопления фотосенсибилизатора в центре образования (5 точек) составляла 35,1, по периферии – 16,8, в контрольных измерениях – 13,5 относительных единиц. ФДТ выполнена на лазерном аппарате «Латус» при следующих параметрах облучения: мощность лазера на выходе – 0,8 Вт, плотность энергии – 150 Дж/см², 4 поля облучения (2,5 см). Во время лечения отмечена умеренная болезненность, которая купировалась внутримышечным введением 2 мл кеторола. После лечения наблюдали отек окружающих тканей, были назначены мажевые повязки. Через сутки отмечены признаки

геморрагического некроза, больной выписан на 6-е сутки после ФДТ в удовлетворительном состоянии, гемодинамика стабильная. Через 1 мес. при контрольном осмотре отмечено формирование струпа в зоне ФДТ, через 2 мес. были частично удалены некротические ткани, через 5 мес. зарегистрированы полная регрессия опухоли и сформированный рубец. В настоящее время больной наблюдается без рецидива заболевания в течение 11 мес.

Заключение

Рассмотренный клинический пример показывает высокую эффективность фотодинамической терапии в качестве альтернативного метода лечения ангиосаркомы мягких тканей волосистой части головы при противопоказаниях к выполнению хирургического лечения под общим наркозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Феденко А.В., Горбунова В.А. Саркомы мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. – № 4. – С. 3–11.
2. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. – 2008. – Т. 4, №4. – С. 52.
3. Каплан М.А., Цыб А.Ф., Романко Ю.С. и др. Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 204 с.

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR ANGIOSARCOMA OF SCALP AS ALTERNATIVE APPROACH FOR SURGICAL TREATMENT IN PATIENT WITH SEVERE CO-MORBIDITY

E.V. Yaroslavtseva-Isaeva, M.A. Kaplan
Medical radiological research center, Obninsk

A case of successful photodynamic therapy in patient of 86 y.o. with diagnosis: angiosarcoma of right temporal-parietal region stage IIA (T2bN0M0) is reported. The tumor was as soft tissue round shape lesion with tuberos contours 3.4x3.4x1.1 cm in size, located in subcutaneous tissue in right parietal region with no skull bone invasion. The patient was refused to surgical treatment with general anesthesia due to severe cardiovascular co-morbidity. The patient underwent a course of photodynamic therapy with Photolon. The photosensitizer was intravenously introduced for 3 h before irradiation at dose of 1 mg/kg body weight. The parameters of irradiation were as follows: output power – 0.8 W, light dose – 150 J/cm², 4 irradiation fields 2.5 cm in diameter. During the irradiation there were moderate pain which did not require drug management. After PDT complete regression of the tumor was achieved. For nowadays (11 months after treatment) the patient is observed with no recurrence. The reported case shows that photodynamic therapy may be successfully used for alternative treatment of soft tissue angiosarcoma in patients with no ability for surgical treatment.

Keywords: angiosarcoma, photodynamic therapy, alternative treatment, Photolon.

Контакты: Каплан М.А., e-mail kaplan@mrrc.obninsk.ru

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОЙ ПЕРСТНЕВИДНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В.В.Соколов, Е.В.Филоненко, Е.С.Карпова
ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» МЗ РФ, г. Москва

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Резюме

Описан клинический случай применения многокурсовой фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения больной раком желудка стадии $T_1N_0M_0$. Морфологически у пациентки диагностирован перстневидно-клеточный рак. Пациентке на протяжении 8 лет выполнялось эндоскопическое органосохраняющее лечение: ФДТ с препаратом фотогем (17 курсов), электрокоагуляция опухоли (3 сеанса). Препарат фотогем вводили внутривенно в дозе 3,0 мг/кг массы тела за 48 ч до проведения ФДТ. В результате проведенного лечения была достигнута лишь частичная регрессия опухоли желудка, максимальный срок наблюдения без эндоскопических и морфологических признаков опухолевого роста составил 8 мес. Однако, несмотря на неполное удаление опухоли желудка и ее морфологическую форму, при контрольном обследовании через 8 лет от начала эндоскопического лечения у больной, по данным КТ и УЗИ органов брюшной и грудной полостей, не было выявлено признаков регионарного и отдаленного метастазирования.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, перстневидно-клеточный рак желудка, фотогем.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России рак желудка занимает 3-е место у мужчин (8,8%) и 4-е место у женщин (5,7%).

Несмотря на снижение заболеваемости в последние десятилетия, рак желудка остается одной из самых частых причин смерти от злокачественных новообразований и занимает 2 место в структуре смертности, уступая лишь раку легкого. Следует отметить, что в структуре заболеваемости возрастает доля молодого контингента больных (до 45 лет) с преобладанием низкодифференцированных и сложных форм. В России рак желудка I-II стадии выявляется не более чем у 25% пациентов, но именно в этой группе можно ожидать приемлемых результатов 5-летней выживаемости [1].

В связи с развитием новых высоких технологий в области эндоскопической диагностики, включающих исследование желудка с использованием флюоресцентной диагностики, спектрального исследования и других методик, возможно выявлять опухоль желудка на ранних стадиях развития, что приводит к расширению показаний для проведения органосохраняющих эндоскопических методов лечения, включающих фотодинамическую терапию (ФДТ), электрокоагуляцию опухоли и др. [2].

Приводим клиническое наблюдение длительного эндоскопического лечения больной перстневидно-клеточным раком желудка I стадии.

Больная Л., 77 лет (амбулаторная карта № ДА-2842) впервые обратилась в МНИОИ им П.А. Герцена в 1995 г. По данным гастроскопии

(сентябрь 1995 г.) обнаружен ранний рак, с локализацией по задней стенке верхней трети тела желудка ближе к малой кривизне размером 1,0x1,5 см, тип роста IIc (рис. 1). Была произведена биопсия опухоли. По результатам морфологического заключения (№ 3563-64/95): перстневидноклеточный рак.

Комплексное обследование, включающее рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, данных за наличие реги-

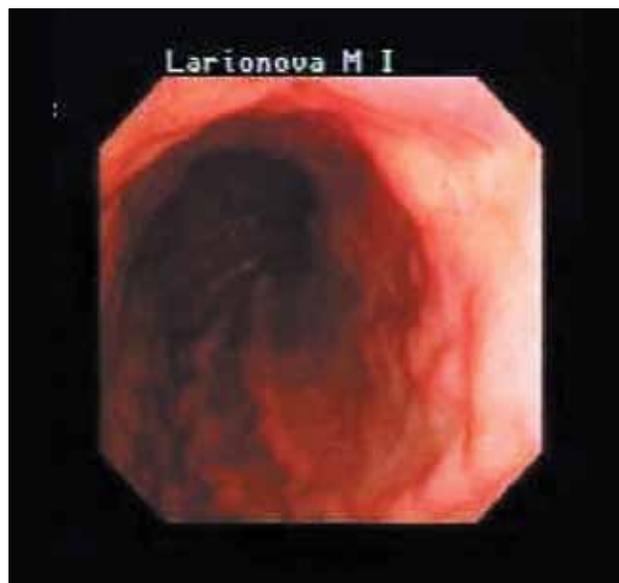


Рис. 1. Опухоль на задней стенке верхней трети желудка до лечения

онарного и отдаленного метастазирования опухоли не выявлено. По данным эндосонографии – инвазия опухоли в пределах слизистого и подслизистого слоев стенки желудка. Был выставлен клинический диагноз: Рак верхней трети тела желудка I ст (T₁N_xM₀).

Пациентка обсуждена на консилиуме с участием абдоминального хирурга, радиолога, химиотерапевта, была выработана тактика лечения больного. Учитывая начальную стадию опухолевого процесса, поверхностный характер опухолевого поражения, отсутствие признаков регионарного и отдаленного метастазирования, возраста больной и выраженную сопутствующую патологию (ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II–III ФК, атеросклероз аорты и коронарных сосудов), а также категорический отказ больной от хирургического лечения, сочтено целесообразным провести органосохраняющее эндоскопическое лечение – ФДТ.

В октябре 1995 г. проведен 1 курс ФДТ с препаратом фотогем. За 48 ч до сеанса лечения пациентке внутривенно в условиях полумрачного помещения был введен препарат фотогем (производное гематопорфирина) из расчета 3,0 мг/кг массы тела. Сеанс эндоскопической ФДТ выполняли под местной анестезией (5% раствор лидокаина). При проведении сеанса гастроскоп был установлен в просвете желудка, через канал эндоскопа был введен световод и установлен в проекции опухоли. Применена методика полипозиционного облучения, плотность энергии одной позиции облучения – 150 Дж/см², облучение проведено с 5 полей. В течение 1 сут. после лечения больная чувствовала умеренную болезненность в эпигастральной области, не требующую медикаментозной коррекции. При контрольной гастроскопии, выполненной на 3 сутки после ФДТ отмечен выраженный фиброзно-геморрагический некроз опухоли и отек окружающей слизистой оболочки (рис. 2).



Рис. 2. Некроз опухоли после проведения сеанса ФДТ

Через 1 мес. после проведения ФДТ при контрольной гастроскопии в ноябре 1995 г. по задней стенке верхней трети тела желудка обнаружена остаточная опухоль, максимальным размером до 1,0 см. Выполнена биопсия опухолевого образования. По данным морфологического исследования (№7864/95): перстневидно-клеточный рак.

Пациентке выполнено УЗИ и КТ органов брюшной полости, признаков регионарного и отдаленного метастазирования не выявлено. Учитывая наличие остаточной опухоли в зоне проведения ФДТ, отсутствие регионарных метастазов, сочтено целесообразным провести 2 курс ФДТ с препаратом фотогем в прежнем режиме.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

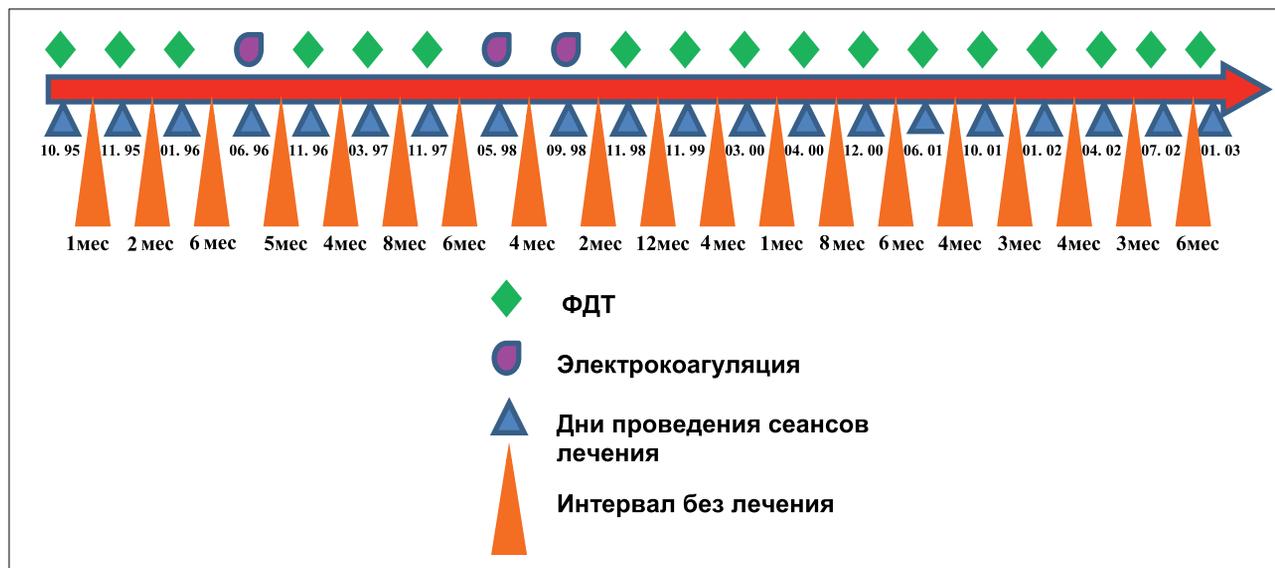


Рис. 3. Этапы эндоскопического лечения

Лечение пациентки перенесла удовлетворительно.

В последующем у пациентки при контрольных осмотрах по данным гастроскопии определялась частичная регрессия опухоли, и в связи с этим больной было продолжено эндоскопическое лечение: за период с 1995 по 2003 г. проведено 17 курсов ФДТ и 3 сеанса электрокоагуляции опухоли (рис. 3, 4).

В результате проведенного лечения удавалось достичь лишь частичной регрессии опухоли желудка, максимальный срок наблюдения без эндоскопических и морфологических признаков опухолевого роста составил 8 мес. При динамическом наблюдении в течение всего срока наблюдения (8 лет) у больной не было зарегистрировано по данным УЗИ и КТ признаков регионарного и отдаленного метастазирования. Пациентка вела активный образ жизни, работала. Через 8 лет от начала лечения больная погибла от инсульта.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность применения метода фотодинамической терапии в паллиативном лечении больных раком желудка. Несмотря на неполное удаление опухоли желудка и ее морфологическую форму, при контрольном обследовании через 8 лет

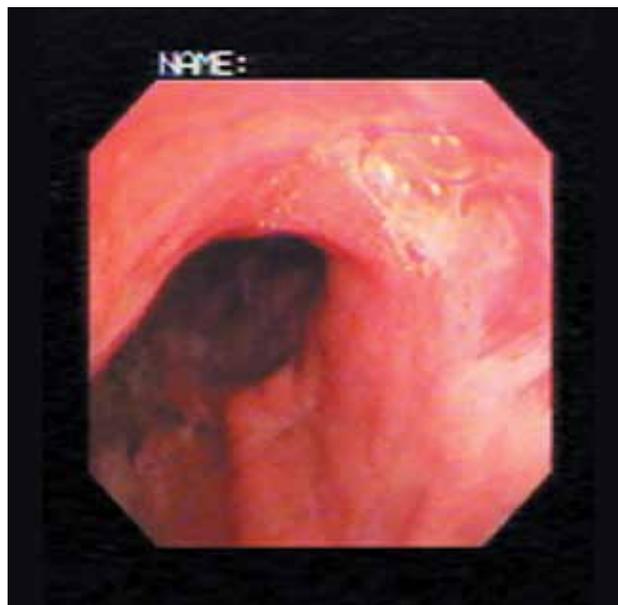


Рис. 4. Контрольная гастроскопия – остаточная опухоль через 8 лет после первого курса ФДТ

от начала эндоскопического лечения у больной, по данным КТ и УЗИ органов брюшной и грудной полостей, не было выявлено признаков регионарного и отдаленного метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). М. – 2014 г.
2. Соколов В.В., Карпова Е.С., Павлов П.В., Франк Г.А. Возможности эндоскопического лечения больных с ранним первично-множественным раком желудка // Сибирский онкологический журнал, материалы конференции, приложение №2. – 2010 г. – С. 45–46.
3. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Чиссов В.И., Карпова Е.С. Эндоскопическая фотодинамическая терапия при раннем раке пищевода и желудка: клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена // Хирургия. – 2008. – №6. – С. 40–45.

LONG-TERM PALLIATIVE TREATMENT OF PATIENT WITH SIGNET RING CELL GASTRIC CANCER USING ENDOSCOPIC PHOTODYNAMIC THERAPY

V.V. Sokolov, E.V. Filonenko, E.S. Karpova
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow

A case of multiple course of photodynamic therapy (PDT) in patient with gastric cancer T1N0M0. Morphological diagnosis in this patient was signet ring cell cancer. For 8 years the patient underwent endoscopic organ-sparing treatment: PDT with Photohem (17 courses), electrocoagulation of tumor (3 sessions). The drug Photohem was introduced intravenously at dose of 3.0 mg/kg body weight for 48 h before PDT. The treatment result was only partial regression of gastric tumor, the maximal follow-up period with no endoscopic and morphological signs of tumor growth accounted for 8 months. However besides incomplete removal of gastric tumor and morphological type, for check-up examination 8 years after the onset of endoscopic treatment there were no features of regional and distant metastases according to chest and abdominal CT and US.

Keywords: signet ring cell gastric cancer, endoscopic photodynamic therapy, Photohem.

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

ЮБИЛЕЙ АКАДЕМИКА РАМН, ПРОФЕССОРА ВАЛЕРИЯ ИВАНОВИЧА ЧИССОВА



28 августа 2014 года отметил 75-летний юбилей Академик РАМН, профессор Валерий Иванович ЧИССОВ.

Валерий Иванович Чиссов родился 28.08.1939 г. в г. Чкалов. В 1963 г. закончил I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова МЗ СССР. Работает в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А.Герцена с 1978 г. последовательно занимая должности руководителя отделения абдоминальной онкологии (01.1978–07.1979); заместителя директора по научной работе (07.1979–01.1982); директора (01.1982–02.2013); руководителя хирургического отдела (с 2013 г. по н. в.).

Основными направлениями исследований Валерия Ивановича Чиссова являются: совершенствование основных методов лечения больных со злокачественными новообразованиями; исследования фундаментального характера; медицинская и социально-трудова реабилитация онкологических больных; организация онкологической службы в России. При непосредственном участии академика Валерия Ивановича Чиссова разработаны принципы и методические подходы к комбинированному и комплексному лечению больных со злокачественными новообразованиями; органосохраняющие и функционально-щадящие методы лечения; показания к расширенным и комбинированным вмешательствам при злокачественных новообразованиях, в т.ч., малоинвазивных методах диагностики и лечения.

В 1992 г. Валерий Иванович Чиссов был одним из инициаторов и организаторов внедрения методов флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в клиническую практику в России. С 1994 по 2012 г.г. Валерий Иванович Чиссов был одним из руководителей Программы, в рамках которой, при поддержке Правительства Москвы, были разработаны, прошли клинические испытания и переданы для широкого клинического использования ряд новых отечественных фотосенсибилизаторов. Под его руководством и при его непосредственном участии методики флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии были внедрены в деятельность ряда онкологических диспансеров нашей страны, в которых были открыты и оснащены необходимым оборудованием кабинеты фотодинамической терапии.

Большое внимание академик Валерий Иванович Чиссов уделяет подготовке практических и научных кадров страны в области онкологии. С 1991 г. по настоящее время руководит кафедрой онкологии и радиотерапии Института Послевузовского Образования I МГМУ им. И.М. Сеченова, под его руководством подготовлено 28 докторов наук и 29 кандидатов наук.

Научные труды Валерия Ивановича Чиссова внесли большой вклад в теорию и практику клинической онкологии в России, они высоко оценены государством. Всего опубликовано более 1100 научных трудов, в том числе монографий – 17, книг – 32, учебников – 15, журнальных статей – 799, авторских свидетельств – 25, патентов – 98.

Валерий Иванович Чиссов награжден орденом «Знак Почета» (1986 г.), Государственной премией РФ за разработку органосохранного и функционально-щадящего лечения опухолей (1991 г.), премией Правительства РФ за разработку и внедрение метода микрохирургической аутотрансплантации органов и тканей при лечении и реабилитации онкологических больных (1997 г.), орденом Почета (1997 г.), медалью «В память 850-летия Москвы» (1997 г.), званием «Заслуженный врач Российской Федерации» (1997 г.), почетным званием «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (1999 г.), ведомственной наградой «Отличник здравоохранения» (1999 г.), званием «Почетный профессор НЦХ РАМН» (2006 г.), знаком отличия «За заслуги перед Москвой» (2009 г.), нагрудным знаком «Милосердие» (2009 г.), Государственной премией РФ за комплекс научных работ по развитию лазерно-информационных технологий для медицины (2009 г.), орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2010 г.).

Коллектив редакции, коллеги и друзья сердечно поздравляют Валерия Ивановича, желают ему крепкого здоровья, благополучия и творческих успехов!

ПРЕСС-РЕЛИЗ III ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФОТОДИАГНОСТИКА»

**22–23 мая 2014 г. в г. Новосибирск прошла III Всероссийская конференция
«Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»**

В конференции приняли участие более 250 специалистов из научно-исследовательских, медицинских и образовательных учреждений. На конференции присутствовали представители 26 регионов России.

В программе конференции было представлено 8 секций: «Биомедицинские нанотехнологии для ФД и ФДТ», «ФД и ФДТ заболеваний головы и шеи», «Системная ФДТ», «ФД и ФДТ в гинекологии и урологии», «ФД и ФДТ заболеваний кожи, молочной железы», «ФД и ФДТ патологии дыхательных путей», «ФД и ФДТ заболеваний пищеварительного тракта», «Антимикробная ФДТ», в рамках которых было сделано 58 устных докладов (рис. 1, 2).

На пленарном заседании, организованном в первый день проведения конференции выступали ведущие специалисты в области ФД и ФДТ (рис. 3). В выступлениях профессоров А.Л.Акопова, Е.Ф.Странадко и Е.В.Филоненко были показаны преимущества, возможности и результаты применения фото-

динамической терапии в клинической практике Профессора Р.И.Якубовская и Г.Н.Ворожцов в своих выступлениях уделили основное внимание проблемам и достижениям в области изучения новых фотосенсибилизаторов, особенностям синтеза и фазе доклинических исследований. Сообщение профессора В.Б. Лощенова было посвящено внедрению новых аппаратов для обеспечения проведения сеансов ФД и ФДТ, было отмечено, что отечественные приборы являются востребованными не только в нашей стране, но и за рубежом.

Во время секционных заседаний участники конференции обменивались опытом применения ФД и ФДТ в клинической практике, обсуждали новости в области синтеза и производства новых фотосенсибилизаторов, достижения в разработке и производстве лазерной аппаратуры и устройств доставки. Значительная часть времени была посвящена обсуждению конкретных клинических



Рис. 1. Секционные заседания



Рис. 2. Дискуссия после выступления лекторов

случаев и примерам успешного применения методов по новым показаниям. Участниками съезда было отмечено, что за последнее время сохраняется стабильно высокий интерес врачей и организаторов здравоохранения к дальнейшему внедрению методов в разных регионах России.



На заседании Президиума Правления Национальной Фотодинамической Ассоциации, организованном во второй день проведения конференции, были подведены итоги конференции, принята резолюция, отмечены достижения и существующие проблемы, намечены основные перспективы дальнейшего развития методов.



Рис. 3. Пленарное заседание



ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Настоящие правила разработаны в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», которые разработаны Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Каждая статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции.

Рукопись представляется в редакцию в распечатанном виде в 2-х экземплярах (статья должна быть напечатана на одной стороне листа и подписана всеми авторами) и в электронном виде на носителе типа CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash или по e-mail (в последнем случае к материалам, подаваемым в редакцию, должна быть приложена распечатка отправленного письма). Представляемая в редакцию распечатка статьи, включая иллюстративный материал, должна быть полностью идентичной электронному варианту. Носители автору не возвращаются.

Текст статьи набирается в текстовом редакторе (тип файла формата MS Word 97/2003/XP/2007) с расширением «.doc» кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательным шрифтом Times New Roman. Перенос слов не делается. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы (нумерация страниц начинается с титульной).

Оригинальные статьи согласно общепринятым международным правилам должны содержать следующие разделы: титульная страница, вступление, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, литература.

Титульная страница должна содержать: название статьи; фамилию и инициалы каждого автора с указанием должности, ученой степени и звания, названия организации, а также отделения, кафедры или лаборатории, города и страны; контактную информацию для общения читателей с автором для публикации в свободном доступе (почтовый адрес, телефон, e-mail); аннотацию объемом до 150 слов; ключевые слова на русском языке. На английском языке необходимо продублировать: фамилию и инициалы автора(ов), название статьи, аннотацию, ключевые слова.

Дополнительно следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за контакты с редакцией, его телефон и адрес электронной почты.

В тексте следует использовать только общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

Единицы измерения физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК.

Таблицы, рисунки и текст должны дополнять друг друга, а не дублировать.

Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) представляются в 2-х экземплярах, каждый – на отдельном листе. Приемлемыми для верстки журнала являются форматы – TIFF,

EPS, CDR или JPEG с коэффициентом сжатия не менее 8 с разрешением 300 dpi при размере не менее 6 x 9 см. Если рисунки подготовлены в CorelDraw, шрифты необходимо перевести в кривые. Единой считается версия CorelDraw 9.0 со шрифтами в кривых. Фотографии должны быть контрастными, рисунки – четкими. На микрофотографиях необходимо указать метод окраски, увеличение. На оборотной стороне каждого рисунка ставится его номер, фамилия первого автора статьи и название статьи. Подписи к рисункам приводятся на отдельном листе (также 2 экземпляра) с указанием названия статьи и фамилии автора.

Таблицы нумеруются в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название и иметь ссылки в тексте. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Исполствованные в таблице сокращения подлежат расшифровке в конце таблицы.

Библиография должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. В список литературы не включают неопубликованные работы. Не допускаются ссылки на диссертации, тезисы, сборники конференций и авторефераты диссертаций.

За точность библиографии несет ответственность автор. Не рекомендуется указывать более 30 источников.

Пример оформления списка литературы:

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Сороковский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
2. Кармакова Т.А., Филоненко Е.В., Феофанов А.В. и соавт. Динамика накопления и распределение АЛК-индуцированного порфирина IX в ткани базальноклеточного рака // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 26.
3. Фут К. Свободные радикалы в биологии // пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – Т. 2. – С. 96–150.
4. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2004. – Vol. 1. – P. 279–293.
5. Redmond R.W. and Kocheva I.E. Symposium-in-print: singlet oxygen invited review spatially resolved cellular responses to singlet oxygen // Photochemistry and photobiology. – 2006. – 82. – P. 1178–1186.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

Редакция оставляет за собой право отклонить статью с направлением автору мотивированного отказа в письменной форме. Отклоненные рукописи авторам не возвращаются. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Публикация статей в журнале бесплатная.

Обращаем внимание авторов: аннотации и ключевые слова публикуются в переводе на английский язык и распространяются в российских и международных информационных базах.

Статьи следует направлять по адресу:

pdt-journal@mail.ru

Примечание. Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие автора(ов) с опубликованными правилами.



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



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 флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии* злокачественных опухолей** различных локализаций и патологий неонкологического характера в следующих областях медицины:

- ▶ гинекология
- ▶ урология
- ▶ травматология
- ▶ офтальмология
- ▶ дерматология
- ▶ стоматология

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