

Эстетическая Медицина



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Фотодинамическая терапия рака кожи – современное решение проблемы

1 ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рак кожи является одной из самых значимых онкологических проблем. В общей структуре онкологической заболеваемости в России он занимает второе место. Как правило, новообразования возникают на открытых участках тела и почти в 80% случаев локализируются на лице. Самыми распространенными формами рака кожи являются базально-клеточный и плоскоклеточный.

Трудности лечения рака кожи обуславливаются распространением новообразований на «неудобных участках» кожи лица: в носогубной складке, на ушной раковине, носу, в углах и на веке глаза, в волосистой части головы. В связи с этим возможности стандартных методов лечения (хирургического иссечения, близкофокусной рентгенотерапии, электрокоагуляции) оказываются весьма ограниченными и не всегда высокоэффективными.

Рецидивы после традиционной близкофокусной рентгенотерапии и внутритканевой гамма-терапии рака кожи составляют 20% и сопровождаются развитием лучевых осложнений: лучевых дерматитов, конъюнктивитов, катаракты, перихондритов, трофических язв, лейко- и лимфопении, тромбоцитопении и др. Кроме того, повторное применение луче-

вой терапии при развитии рецидива опухоли невозможно, а хирургическое лечение нередко носит калечащий характер. Эти осложнения ограничивают эффективность лечения и вызывают дополнительные страдания у больных.

2 ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА КОЖИ

В начале 90-х годов прошлого века фотодинамическая терапия (ФДТ) в России вошла в онкологическую клиническую практику. Сегодня ФДТ успешно применяется в лечении не только всех форм рака кожи, но и рака всех локализаций и стадий, а также одобрена в качестве паллиативной терапии.

Эффективность ФДТ проще и нагляднее всего рассматривать на примере именно рака кожи как по причине наиболее доступной для обработки локализации, так и потому, что пациент, как правило, обращается к врачу при начальной стадии заболевания, а это благоприятные условия для достижения положительной динамики лечения. Помимо 100%-ного терапевтического эффекта, с помощью ФДТ достигается отличный косметологический результат, поскольку заживление дефекта тканей после «расплавления» опухоли происходит по типу репарации, а не рубцевания.

Механизм действия ФДТ представляется следующим образом: молекула фотосенсибилизатора при поглощении кванта света переходит в возбужденное триплетное состояние и вступает в фотохимические реакции двух типов. В реакциях первого типа происходит ее взаимодействие с молекулами биологического субстрата, что в конечном итоге приводит к образованию свободных радикалов. В реакциях второго типа происходит взаимодействие возбужденного фотосенсибилизатора с моле-

В. Пурцхванидзе, кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующая отделением высоких медицинских технологий и фотодинамической терапии, Медицинский центр высоких технологий «ЛазерВита»,

А. Соловьёва, доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией ИХФ РАН, Москва, Россия

кулой кислорода с образованием синглетного кислорода, который благодаря своим сильным окислительным свойствам обладает цитотоксическим действием.

История развития ФДТ начинается с Древнего Египта, когда при лечении кожных заболеваний, таких, как витилиго, древние египтяне применяли природные фотосенсибилизаторы (псоралены), содержащиеся в таких растениях, как зверобой, петрушка, пастернак, и активировали их солнечным светом, после чего на местах воздействия появлялась пигментация по типу солнечного загара.

До прошлого столетия роль кислорода при фотосенсибилизации и фотохимических реакциях с использованием псораленов была неизвестна. В 1898 году О. Raab – студент фармакологического института Мюнхенского университета, – изучавший воздействие света и красителей на простейшие одноклеточные организмы парамеции (*Paramecium*, инфузории-туфельки), сделал важное открытие. Он заметил, что субстраты, флуоресцирующие наподобие акридинового красителя, трансформируют энергию света в активную химическую энергию. Возникающие под воздействием света химические реакции протекают с образованием активной формы кислорода, который вызывает гибель парамеций. Открытый им процесс получил название кислородзависимой фотодинамической реакции [1, 2].

В 1903 году, базируясь на новых знаниях фотодинамики, Н. Tarreiner и Н. Jesionek провели первый сеанс фотодинамической терапии больному раком кожи. Они использовали в качестве фотосенсибилизатора эозин, а затем длительно облучали кожу солнечным и искусственным светом от дуговой лампы. В 1905 году они таким образом пролечили и описали 4 пациентов и констатировали отсутствие у них рецидивов в течение года [3]. Тогда же Н. Tarreiner и А. Jodlbauer ввели термин «фотодинамическое действие». По настоящее время ученые и врачи изобретают и совершенствуют как фотосенсибилизаторы, так и лазерное оборудование, проводя огромное число исследовательских и клинических работ.

В течение последнего десятилетия большой интерес вызывает применение в качестве фотосенсибилизаторов тетрапиррольных соединений, в частности производных хлорофилла. Впервые водорастворимые производные хлорофилла предложил использовать для меди-

цинских целей E. Snyder (США) в 1942 году. При исследовании воздействия хлориновых смесей при пероральном или внутривенном их применении была отмечена их низкая токсичность, а также наличие у них гипотензивного, антисклеротического, спазмолитического, обезболивающего, противоревматоидного действия. Это послужило показанием к использованию водорастворимых хлоринов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза и ревматоидного артрита.

В научной литературе об использовании соединений хлоринового ряда в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ впервые было заявлено в 1986 году (группа авторов из США – J. Bommer, Z. Sveida, B. Burnhem [4]). В 1994–2001 годах в России были проведены исследования тетрапиррольных макроциклов хлоринового ряда (производных хлорофилла А) в целях выявления структурно-функциональных закономерностей накопления этих фотосенсибилизаторов в опухоли и создания на их основе лекарственных субстанций и форм. В этот же период была разработана технология извлечения из растительного сырья комплекса биологически активных хлоринов, которые содержат в качестве основного компонента хлорин е-6.

В результате были созданы фотосенсибилизаторы второго поколения – радахлорин (Radachlorin) и фотодитазин (Photoditazine). Препараты представляют собой 0,35%-ный и 0,5%-ный растворы для внутривенного введения и содержат композицию из трех циклических тетрапирролов хлориновой природы (с гидрированным кольцом D), важнейший из которых (составляющий 80–90% от общего количества) хлорин е-6. Радахлорин и фотодитазин, избирательно накапливаясь в тканях, способны разрушать биологические субстраты после возбуждения светом с длиной волны 654–670 нм. Эффективная глубина проникновения света в кожу составляет максимум 7 мм. Препараты имеют высокую степень фототоксичности, связанную с высоким квантовым выходом синглетного кислорода – одного из основных токсических агентов, образующихся под действием света. Сохраняющаяся при этом способность препаратов флуоресцировать оставляет возможность для люминесцентной диагностики очагов неопластического изменения тканей. Кожу облучают светом с любой из длин волн – 406, 506, 536, 608 или 662 нм – и

Фотодинамическая терапия рака кожи – современное решение проблемы

регистрируют флюоресценцию на длине волны 668 нм. Фотосенсибилизаторы хлориновой группы характеризуются высоким «коэффициентом контрастности», то есть накапливаются преимущественно в опухолевой ткани.

3 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2006 по 2012 год нами была проведена ФДТ 1276 пациентам с раком кожи лица. Из них 964 пациента с базально-клеточным раком кожи, 54 – с метатипическим раком кожи и 258 – с плоскоклеточным раком кожи. Возраст пациентов составил от 24 до 90 лет.

ФДТ проводили с использованием диодных лазеров с длиной волны 662 нм. Доза подводимой световой энергии составила от 100 до 200 Дж/см². В качестве фотосенсибилизатора (ФС) использовали отечественные препараты – радахлорин и фотодитазин. Препараты вводили внутривенно из расчета 0,6–0,8 мг/кг, лекарственно-световой интервал составлял от одного до трех часов. Всем больным был проведен всего один сеанс ФДТ (рис. 1). Благодаря оптимизации параметров лечения пациенты во время проведения сеанса ФДТ ни дискомфорта, ни чувства боли и жжения не испытывали. После ФДТ у всех пациентов в течение 2–4 суток в зоне воздействия наблюдался выраженный отек мягких тканей.

Результаты. Почти у всех произошло разрушение опухолевой ткани с последующим замещением ее на здоровую (табл. 1). Исключение



Рис. 1. Проведение сеанса фотодинамической терапии – безболезненного органосохраняющего высокоэффективного метода лечения рака кожи

составили всего 3 пациента. У двоих из них после одного сеанса произошло неполное разрушение опухоли, поэтому им был проведен повторный сеанс ФДТ. После этого был получен положительный результат с полной резорбцией опухолевой ткани. У третьего пациента эффекта от проведенного лечения не наблюдалось и при повторном сеансе ФДТ.

Возраст пациентов на результаты лечения не влиял. За все время наблюдения у 62 из 1276 пациентов были отмечены рецидивы. Им была проведена повторная ФДТ. Четырем пациентам с базально-клеточным раком кожи волосистой части головы ФДТ была проведена трижды.

4 КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

1. Пациент К., 76 лет. Диагноз: базально-клеточный рак кожи ушной раковины. Пациенту проведен один сеанс ФДТ.

ТАБЛ. 1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ФДТ

Диагноз	Количество пациентов	Полная резорбция опухоли (количество больных, %)	Частичная резорбция опухоли (количество больных, %)	Без эффекта (количество больных, %)
Базально-клеточный рак кожи	964	962 (99,7%)	1	1
Метатипический рак кожи	54	54 (100%)	–	–
Плоскоклеточный рак кожи	258	257 (99,6%)	1	–
Итого	1276 (100%)	1275 (99,8%)	2	1

Результат: полная резорбция опухоли с сохранением целостности ушной раковины и отличным косметическим эффектом (рис. 2). Безрецидивный период наблюдения – 7 лет.

2. Пациентка В., 24 года. Диагноз: рецидив базально-клеточного рака кожи периорбитальной области после электрокоагуляции и криодеструкции. Проведен один сеанс ФДТ.

Результат: полная резорбция опухоли. Безрецидивный период наблюдения – два года.

3. Пациент И., 42 года. Диагноз: базально-клеточный рак кожи волосистой части головы. Проведен один сеанс ФДТ.

Результат: полная резорбция опухоли, отличный косметический эффект.

Безрецидивный период наблюдения – 7 лет.

4. Пациент Б., 73 года. Диагноз: метатипический рак кожи крыла носа. Проведен один сеанс ФДТ.

Результат: полная резорбция опухоли с сохранением целостности крыла носа. Безрецидивный период наблюдения – 5 лет.

5. Пациентка К., 74 г. Диагноз: базально-клеточный рак кожи. Проведен один сеанс ФДТ.

Результат: полная резорбция опухоли. Безрецидивный период наблюдения – 6 лет.



Рис. 2. Пациент К., 76 лет. ФДТ базально-клеточного рака кожи ушной раковины. Вид до лечения (а), через сутки (б) и 4 месяца (в) после одного сеанса ФДТ

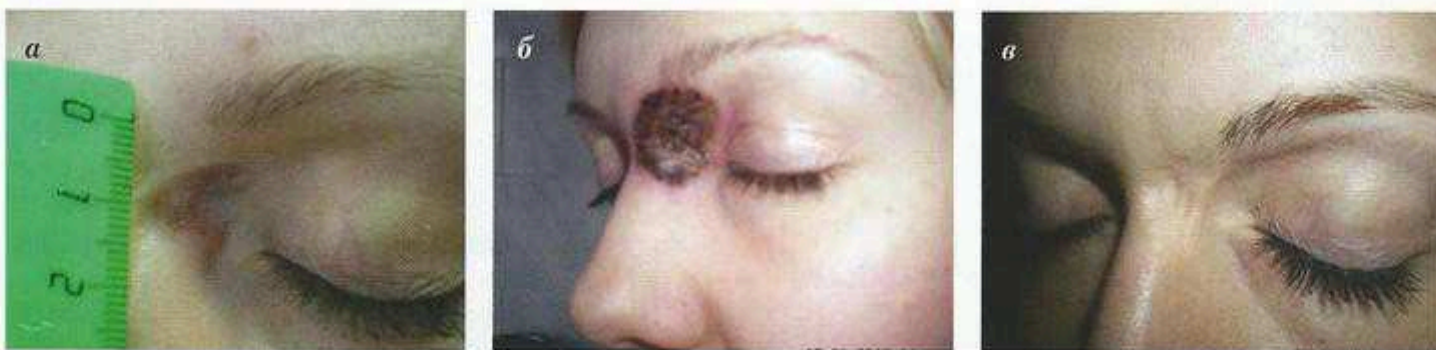


Рис. 3. Пациентка В., 24 года. ФДТ базально-клеточного рака кожи периорбитальной области. Вид до лечения (а), через сутки (б) и два месяца (в) после одного сеанса ФДТ



Рис. 4. Пациент И., 42 года. ФДТ базально-клеточного рака кожи волосистой части головы. Вид до (а), сразу после (б) и через 4,5 месяца после (в) одного сеанса ФДТ



Рис 5. Пациент Б., 73 года. ФДТ метатипического рака кожи крыла носа. Вид до (а) и через 3 месяца после одного сеанса ФДТ



Рис 6. Пациентка К., 74 г. ФДТ базально-клеточного рака кожи. Вид до (а) и через 6,5 месяцев после одного сеанса ФДТ

5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фотодинамическая терапия обладает рядом значительных преимуществ перед традиционными методами лечения рака кожи, среди которых:

- органосохраняющий, щадящий характер лечения;
- отсутствие тяжелых местных и системных осложнений;
- возможность проведения в пожилом возрасте и у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями;
- легкая переносимость процедуры;
- однократность процедуры, возможность ее повторения при необходимости;
- возможность использования как в качестве самостоятельного лечения, так и в сочетании с другими методами;
- возможность амбулаторного применения;
- отличный косметический эффект.

Возможность проведения процедуры в амбулаторных условиях и однократность исполнения делают метод не только удобным, но и экономически выгодным для пациента, так как не требует длительного пребывания в стационаре.

Накопленный многолетний опыт в применении ФДТ дает основание для оценки метода как

полноценного альтернативного лечения рака, уже давшего возможность сотням тысяч людей излечиться и вернуться к нормальной жизни.

Благодаря ФДТ в хирургии и онкологии открываются новые возможности органосохраняющего, щадящего лечения, сопровождаемого высоким эстетическим эффектом. Таким образом, ФДТ можно рассматривать как одну из составных частей эстетической медицины.

Литература

1. Abels C, Goetz AE. A clinical protocol for photodynamic therapy. In: Honigsmann H, Jori G, Young AR (eds). *The Fundamental Bases of Phototherapy OEMF spa.* – Milano, 1996. P. 265–284.
2. Rasmussen DS, Ward GE, Figge FHJ. Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin. *Cancer*, 1955;1:78–81.
3. Tappeiner H, Jesionek H. *Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen.* *Munch Med Wschr*, 1903;50:2042–2044.
4. Bommer JC, Sveida ZJ, Burnham BF. Further studies on the relationship between tetrapyrrole structure and usefulness as photosensitizers. *Proc. 1st Int. Conf. Clinical Applications of Photosensitization for Diagnosis and Treatment.* 1986. P. 129.