

Место фотодинамической терапии в программах органосохраняющего лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

В.В. Полькин, М.А. Каплан, В.С. Медведев, Д.Ю. Семин, В.Н. Капинус,
И.С. Спиченкова, П.А. Исаев, Д.Н. Дербугов, А.М. Шубина

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, Обнинск

Контакты: Вячеслав Викторович Полькин polkin83@mail.ru

В клинике МРНЦ 57 больным раком слизистой оболочки полости рта в самостоятельном варианте проведена фотодинамическая терапия (ФДТ). У половины больных (50,9%) до лечения диагностированы рецидивные опухоли. При спектроскопии у пациентов было отмечено терапевтическое накопление препарата, превышающее его содержание в коже и здоровой слизистой в 1,8–3,0 раза при наличии злокачественной опухоли. Полная регрессия опухоли достигнута у 50 (87,7%), частичная регрессия у 4 (7%) и стабилизация у 3 (5,3%) больных. Трехлетняя общая выживаемость составила $86,7 \pm 5,2\%$, 3-летняя безрецидивная выживаемость — $70,5 \pm 7,1\%$. ФДТ имеет органосохраняющую направленность, не вызывает функциональных и косметических нарушений, демонстрируя при этом достаточно высокую эффективность.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, флуоресцентная диагностика

Place of photodynamic therapy in organ-sparing treatment programs for squamous cell carcinoma of the oral mucosa

V.V. Polkin, M.A. Kaplan, V.S. Medvedev, D.Yu. Semin, V.N. Kapinush,
I.S. Spichenkova, P.A. Isayev, D.N. Derbugov, A.M. Shubina

Medical Radiology Research Center, Ministry of Health
and Social Development of Russia, Obninsk

The Medical Radiology Research Center Clinic performed photodynamic therapy (PDT) in 57 patients with cancer of the oral mucosa in the independent fashion. Pretreatment recurrent tumors were diagnosed in half (50.9%) of the patients. Spectroscopy showed the therapeutic accumulation of the drug, which was 1.8–3 times greater than that in the skin and intact mucosa in the presence of a malignant neoplasm. Complete and partial tumor regression was achieved in 50 (87.7%) and 4 (7%) patients, respectively; stabilization was seen in 3 (5.3%) patients. Three-year overall survival was $86.7 \pm 5.2\%$ and three-year relapse-free survival was $70.5 \pm 7.1\%$. PDT has an organ-saving directionality, without causing functional and cosmetic impairments, thus showing its rather high effectiveness.

Key words: squamous cell carcinoma of the oral mucosa, photodynamic therapy, photosensitizer, fluorescence diagnosis

Введение

Ежегодно во всем мире регистрируется 275 тыс. новых случаев плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (РСОПР) [1]. Эпидемиологические исследования в России показали, что за последние десятилетия заболеваемость и смертность от рака органов полости рта имеют тенденцию к неуклонному росту [2].

Лечение больных раком органов полости рта до сих пор остается сложной, не решенной проблемой. Анализ результатов лечения этой категории больных за 2 последних десятилетия свидетельствует об отсутствии заметной динамики в увеличении сроков продолжительности жизни. По статистическим данным, в наши дни лучевая терапия (ЛТ) применяется у 86,3% больных РСОПР и раком ротоглотки, причем у 36,9% как

единственный метод [3]. При проведении ЛТ больным со злокачественными опухолями могут возникнуть 2 проблемы: неполная регрессия опухоли и повреждение окружающих здоровых тканей. Лучевые повреждения слизистой оболочки нередко нивелируют достигнутые результаты лечения основного заболевания, отдалают возможность проведения дальнейшего этапа хирургического лечения, создают риск развития послеоперационных осложнений, усугубляют психическое состояние пациентов и снижают качество их жизни в этот период [4–6]. Значительные сложности возникают при выявлении остаточной или рецидивной опухоли после радикального курса ЛТ. Возможности ЛТ, как правило, исчерпаны, а химиотерапия в условиях нарушенного местного кровотока малоэффективна. Хирурги весьма неохотно оперируют этих пациентов,

так как вследствие нарушения репаративной способности тканей после облучения возрастает риск тяжелых местных осложнений.

Возможности современной онкологии расширились при появлении фотодинамической терапии (ФДТ). Метод ФДТ основан на способности ряда веществ, так называемых фотосенсибилизаторов (ФС), селективно накапливаться в ткани опухолей и при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать образование синглетного кислорода и свободных радикалов, оказывая цитотоксический эффект [7]. Достоинством метода является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флюоресцентной диагностики (ФД). Изучение спектров флюоресценции, а также получение двухмерных изображений опухоли в видимом диапазоне спектра позволяют определить границы и распространенность опухолевого процесса. Высокая избирательность поражения опухоли при ФДТ позволяет минимально травмировать окружающие здоровые ткани, что обуславливает высокий функциональный и косметический результаты лечения, приводящие к быстрой реабилитации больных [8].

Цель нашей работы — оценка эффективности методики ФДТ с использованием ФС Фотолон в программах органосохраняющего лечения плоскоклеточного РСОПР.

Материалы и методы

В основу работы положено наблюдение за 57 больными РСОПР, находившимися на лечении в МРНЦ в период с июля 2001 г. по май 2011 г. Среди больных было 17 (29,8%) женщин в возрасте от 27 до 80 лет и 40 (70,2%) мужчин в возрасте от 28 до 85 лет. Распределение больных в соответствии с локализацией и распространенностью первичной опухоли представлено в табл. 1.

Как видно из таблицы, наиболее часто опухоль поражала нижнюю губу — 33 (57,9%) пациента, язык — 11

(19,3%), дно полости рта — 8 (14%) и реже ткани щеки — 4 (7%) и слизистую оболочку альвеолярной части нижней челюсти — 1 (1,8%). У половины больных (50,9%) диагностированы рецидивные опухоли. Размеры рецидивных и остаточных новообразований варьировали от 1 до 5 см в диаметре. Среди больных с рецидивными и остаточными опухолями у 9 размеры новообразований были до 2 см, у 16 — от 2 до 4 см и в 4 наблюдениях размеры опухоли соответствовали > 4 см в наибольшем измерении. Семи пациентам на предыдущих этапах была проведена только дистанционная гамма-терапия с подведением суммарной очаговой дозы от 30 до 66 Гр. Кроме того, у 11 больных проводилась химиолучевая терапия, у 6 — близкофокусная рентгенотерапия, у 2 — внутритканевая нейтронная терапия и у 5 — выполнялись различные по объему хирургические вмешательства. Согласно Международной классификации по системе TNM (2009 г.) первичные опухоли, соответствующие символу T1, диагностированы у 13 (22,8%) больных, T2 — у 13 (22,8%), T3 — у 2 (3,5%). У 3 пациентов до лечения диагностирован синхронный первично-множественный РСОПР. По морфологической структуре у 48 (84,2%) больных диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак и у 9 (15,8%) — плоскоклеточный неороговевающий рак.

Метастазы рака в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) шеи до лечения были выявлены и подтверждены морфологическим исследованием у 6 (10,5%) пациентов, причем у всех больных метастатическое поражение ЛУ шеи сочеталось с рецидивом или остаточной опухолью. У больных с первичными опухолями этой группы метастазы рака в ЛУ шеи до лечения выявлены не были.

В качестве ФС был использован Фотолон, разработанный ОАО «Белмедпрепараты» (Минск, Беларусь) совместно с НПО «Биотехновация» (Москва). Фотолон представляет собой комплекс натриевой соли хлорина E₆ и его производных. В качестве вспомогательного

Таблица 1. Распределение больных в соответствии с локализацией и степенью распространения первичной опухоли

Локализация опухоли	Число больных	Распространенность опухоли			Рецидивные опухоли
		T1	T2	T3	
Язык	11 (19,3%)	2	—	1	8
Дно полости рта	8 (14%)	—	1	—	7
Слизистая щеки	4 (7%)	—	—	—	4
Нижняя губа	33 (57,9%)	11	12	1	9
Слизистая альвеолярного отростка н/челюсти	1 (1,8%)	—	—	—	1
Всего	57 (100%)	13 (22,8%)	13 (22,8%)	2 (3,5%)	29 (50,9%)

вещества в состав лекарственной формы входит поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский, взятый в соотношении 1:1 с хлорином E_6 . Обладает полосой поглощения в красной области спектра — 660–670 нм. После внутривенного введения Фотолона максимальное количество препарата в опухоли регистрируется через 3 ч с момента введения, затем концентрация активного вещества медленно снижается.

Раствор Фотолона готовят *ex tempore*. Препарат применяли в дозе 0,8–2,5 мг/кг массы тела больного в зависимости от объема опухоли. Рассчитанную дозу Фотолона растворяли в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно в течение 30–40 мин за 3 ч до начала очаговой ФДТ. Введение препаратов осуществляли в затемненном процедурном кабинете с допустимым искусственным освещением 50–100 люкс. Сразу после введения ФС больному рекомендовали соблюдать «темновой» режим.

Через 3 ч после введения препарата проводили стандартную процедуру флуоресцентного и спектрального компьютерного анализа. Степень накопления ФС оценивали методом флуометрической спектрофотометрии на оптоволоконном спектроанализаторе «Les-a-6» (ЗАО «Биоспек», Москва).

В качестве источника света использованы полупроводниковые лазерные аппараты: ЛД 680-2000, Аткус-2, Латус-2.

За 20 мин до начала сеанса ФДТ проводилась премедикация по схеме: раствор промедола 2 % — 1,0 мл в/м + раствор реланиума 0,5 % — 2 мл в/м + раствор атропина 0,1 % — 1 мл п/к. Для купирования болевого синдрома использовали проводниковую и/или инфльтрационную анестезию раствором артикаина 4 % или лидокаина 2 %.

С учетом данных, полученных при спектрофлуоресцентном обследовании больных, а также на основании распространенности опухолевого процесса и соматического состояния больного планировался сеанс ФДТ.

Границы поля облучения формировали с захватом здоровой ткани не менее 0,5 см от видимой или пальпируемой границы опухоли, а при наличии инфильтрации не менее 1,0 см. Воздействие световым излучением производили методом кругового поля или с использованием фигурных масок из светонепроницаемого материала. Обязательно проводили защиту окружающих здоровых тканей с использованием экранов из светонепроницаемых материалов.

Облучение проводили перпендикулярно к поверхности опухоли с помощью кварцевых моноволоконных торцевых световодов. Количество (от 1 до 10) и размер (от 0,5 до 3,0 см) полей определяли в зависимости от локализации и размера опухоли. При опухолях свыше 1,0 см в диаметре облучение осуществляли с несколь-

ких полей, расположенных по контуру опухоли, с обязательным их взаимным перекрытием на 0,3–0,4 см.

При проведении ФДТ использовали плотность мощности светового излучения 0,2–0,68 Вт/см². В большинстве случаев плотность мощности была равна 0,39–0,47 Вт/см². К опухолям подвели лазерное излучение с плотностью энергии 100–400 Дж/см² — в зависимости от формы, распространенности опухоли и переносимости больным ФДТ. В большинстве случаев применяли световые дозы с плотностью энергии 200–300 Дж/см². Время облучения Т (с) определяли путем деления заданной величины плотности энергии Е (Дж/см²), которую необходимо подвести к опухоли на рассчитанную плотность мощности. Количество сеансов ФДТ у 1 пациента варьировало от 1 до 4 в зависимости от клинической ситуации. Всего проведен 71 сеанс.

Результаты исследования

При спектроскопии у больных было отмечено терапевтическое накопление препарата, превышающее его содержание в коже и здоровой слизистой в 1,8–3,0 раза при наличии злокачественной опухоли. Достоверных отличий интенсивности флуоресценции на границе «опухоль/норма» в зависимости от дозы вводимого Фотолона не выявлено. При наличии новообразований > 1 см в диаметре отмечалась неоднородность распределения препарата в опухоли.

В результате применения ФДТ в самостоятельном варианте полной регрессии (ПР) опухоли удалось добиться у 50 (87,7 %) и частичной (ЧР) — у 4 (7 %) из 57 больных. У 3 (5,3 %) пациентов получен эффект в виде стабилизации (СТ) опухоли. Таким образом, общий ответ на лечение в этой группе больных составил 94,7 % (табл. 2).

Как видно из табл. 2, большее количество полных ответов наблюдалось при поражении нижней губы (93,9 %) и языка (90,9 %). При раке дна полости рта и слизистой оболочки щеки эти показатели были несколько ниже — 75 %. При раке слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти ПР не отмечена. В зависимости от распространенности первичного очага ПР опухоли после ФДТ при ограниченно-распространенных новообразованиях (Т1, Т2) отмечена у 100 % больных. У 2 больных с местно-распространенными (Т3) формами роста, у которых до лечения диагностирован синхронный первично-множественный РСОР, отмечены ЧР и СТ опухолевого процесса соответственно.

При анализе непосредственных результатов в зависимости от формы роста опухоли было выявлено, что у всех 3 (100 %) больных со СТ опухолевого процесса новообразования имели язвенно-инфильтративную форму роста. Из 4 пациентов с частичной регрессией опухоли у 2 (50 %) новообразования также имели язвенно-инфильтративную форму роста. Эти данные

Таблица 2. Непосредственные результаты ФДТ в зависимости от локализации и распространенности опухоли

Локализация опухоли	Число больных	Эффект	Распространенность первичного опухолевого процесса			Рецидивные опухоли	Всего
			T1	T2	T3		
Язык	11	ПР	2	—	—	8	10
		СТ	—	—	1	—	1
Нижняя губа	33	ПР	11	12	—	8	31
		ЧР	—	—	1	—	1
		СТ	—	—	—	1	1
Дно полости рта	8	ПР	—	1	—	5	6
		ЧР	—	—	—	2	2
Щека	4	ПР	—	—	—	3	3
		ЧР	—	—	—	1	1
Слизистая альвеолярного отростка н/челюсти	1	СТ	—	—	—	1	1
Всего	57	ПР	13	13	—	24	50
		ЧР	—	—	1	3	4
		СТ	—	—	1	2	3

показывают, что с увеличением глубины инфильтрации подлежащих тканей эффективность ФДТ уменьшается.

Особый интерес изучения непосредственных результатов лечения представляют 29 больных с рецидивными и остаточными опухолями полости рта и нижней губы, у которых ФДТ была использована как единственный метод радикального воздействия. Полная регрессия новообразований отмечена у 24 (82,8%) из 29 больных, из них при опухолях языка — у 8 (100%) из 8, нижней губы — у 8 (88,9%) из 9, слизистой оболочки щеки — у 3 (75%) из 4 и дна полости рта — у 5 (71,4%) из 7 больных. Таким образом, общий ответ на лечение, т. е. сумма полных и частичных регрессий, составил 93,1%.

При рецидивных новообразованиях размером до 2 см в наибольшем измерении полная регрессия опухоли отмечена у 8 (88,9%) из 9, при опухолях размером от 2 до 4 см — у 15 (93,8%) из 16, а при опухолях > 4 см — у 1 (25%) из 4 больных.

Средняя продолжительность динамического наблюдения за больными в изучаемых группах составила 39 мес в диапазоне от 5 до 127 мес.

Трехлетняя общая выживаемость независимо от локализации, степени распространения опухолевого процесса составила 86,7 ± 5,2%. В процессе динамического наблюдения от прогрессирования основного заболевания умерло 6 (10,5%) больных. При первич-

ных опухолях 3-летняя общая выживаемость составила 100%. Показатель выживаемости был значимо снижен только в случае рецидивных новообразований и составил 70,7 ± 3,4% ($p < 0,001$).

Трехлетняя безрецидивная выживаемость независимо от локализации и степени распространения опухолевого процесса составила 70,5 ± 7,1% (37 из 50 пациентов). В различные сроки наблюдения рецидив первичной опухоли отмечен у 10 (20%) из 50 больных, у которых после окончания лечения отмечалась ПР новообразований. Причем в одном наблюдении рецидив в области первичной опухоли сопровождался рецидивом в зоне регионарного метастазирования.

Частота рецидивов первичного очага при лечении рецидивных и остаточных опухолей составила 37,5% (9 из 24 пациентов), тогда как при лечении первичных новообразований — 3,8% (1 из 26). Принимая во внимание, что на предыдущих этапах лечения радикальные методы воздействия у этой группы больных оказались неэффективными, то полученные результаты можно признать удовлетворительными.

Оценка частоты возникновения рецидивов опухоли в зависимости от дозы ФС Фотолон представлена в табл. 3.

Данные табл. 3 свидетельствуют, что наименьшее количество рецидивов (15,4%) при первичном и реци-

Таблица 3. Частота рецидивов первичной опухоли в зависимости от дозы ФС

Доза, мг/кг	Число больных с ПР	Число больных с рецидивами	
		Абс.	%
0,8–1,0	7	2	28,6
1,1–1,5	26	4	15,4
1,6–2,0	16	3	18,8
2,1–2,5	5	1	20

дивном РСОРП и раке нижней губы зарегистрировано при дозе Фотолон 1,1–1,5 мг/кг.

После проведения ФДТ в самостоятельном варианте метастазы были диагностированы у 5 (8,8 %) пациентов, из них у 7,1 % (2 из 28) после лечения первичных опухолей и у 10,3 % (3 из 29) после рецидивных и остаточных новообразований. Объем хирургического вмешательства при рецидиве метастазов в ЛУ шеи у 2 больных определялся как верхняя шейная эксцизия клетчатки шеи, у 3 — как фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи.

Заключение

ФДТ имеет органосохраняющую направленность, не вызывает функциональных и косметических нарушений, не обладает выраженной кожной фототоксичностью, не вызывает дыхательных, гемодинамических расстройств, изменений клеточного состава крови и биохимических показателей. Использование ФДТ представляется перспективным и позволяет проводить эффективное лечение больных РСОРП.

ФДТ в самостоятельном варианте лечения продемонстрировала достаточно высокую эффективность лечения больных с ограниченно-распространенными (до 4 см) первичными и рецидивными новообразованиями.

Полученные отдаленные результаты 3-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных злокачественными опухолями полости рта и нижней губы после применения ФДТ с ФС Фотолон практически равноценны результатам хирургического, комбинированного лечения, а при рецидивных новообразованиях ФДТ нередко является единственным методом радикального лечения. При рецидивных новообразованиях, когда другие методы радикального лечения были исчерпаны или невозможны, проведение ФДТ позволило у 82,9 % (29 из 35) больных достичь полной резорбции опухоли, а у 72,9 % — стойкого излечения в течение 3 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45(4–5):309–16.
2. 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 МЗ и СР РФ, 2011. 260 с.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. *Вестник*

- РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(3) (прил. 1):1–158.
4. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. Современные проблемы радиационной онкологии. *Вопр онкол* 1997;43(5):481–7.
5. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных. Материалы IV Росс. онкол. конф. М., 2000. С. 125–7.
6. ИONOва Т.Н., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля. *Онкология* 2000; 2(1–2):25–7.

7. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. 204 с.
8. 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. *Сибирск онкол журн* 2005;2(14):13–7.